FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1945 N° 56

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

DUBOIS Norbert

né le 28 Juin 1921 à PARIS (XIV°)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES MÉNINGITES A PNEUMOCOQUES LA PENICILLINE

Président : M. HANNS, Professeur

Imprimerie Générale, Jean de Bussac, 2, Cours Sablon, Clermont-Fd
1945

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1945 N° 56

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

DUBOIS Norbert

né le 28 Juin 1921 à PARIS (XIV°)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES MÉNINGITES A PNEUMOCOQUES LA PENICILLINE

Président : M. HANNS, Professeur

Imprimerie Générale, Jean de Bussac, 2, Cours Sablon, Clermont-Fd
1945

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	André FORSTER ✻ ✪ I
Assesseur		P. ROHMER ✻ ✪ I.

Professeurs titulaires

Clinique médicale B	MM.	AMBARD ✻ ✪ I.
Embryologie et tératologie		ANCEL ✻ ✪ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ I.
Histologie		N....
Clinique O.R.L.		N....
Anatomie		FORSTER ✻ ✪ I.
Thérapeutique chirurgicale		FONTAINE ✪ A.
Chimie biologique		N....
Hygiène et bactériologie		OBERLING ✻ ✪ A.
Clinique dermatologique		PAUTRIER ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		REDSLOP ✻ ✪ I.
Clinique d'obstétrique et maladies des femmes		KELLER ✻ ✪ I.
Clinique infantile		ROHMER ✻ ✪ I.
Physiologie		N....
Pharmacologie et Médecine Expérimentale		SCHWARTZ ✪ I.
Médecine légale et médecine sociale		SIMONIN O. ✻ ✪ A.
Hydrologie et climatologie		VAUCHER ✻ ✪ I.
Physique biologique		VLÈS ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale B		WEISS ✻ ✪ A.
Clinique Médicale A		N....
Anatomie pathologique		N....

Professeurs sans chaire

Histologie	MM	ARON ✻ ✪ I.
Anatomie		BELLOCQ ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		GERY ✪ I.
Clinique médicale A		HANNS O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique		GELMA ✻ ✪ I.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Chargés de cours et agrégés

MM. CALLOT	MM. KLEIN	MM. WARTER
KAYSER ✪ A.	TULASNE	BARTHELMÉ
Mlle ACHARD	ROMEY O. ✻ ✪ A.	THIVOLLE ✪ A.
WAITZ	SACREZ	P. MEYER.
WOLF M.	GINGLINGER	E. FORSTER

Chargé d'un cours complémentaire

M. ROEDERER ✪ I.

Professeurs honoraires

M. STOLZ ✻ ✪ I. M. CHAVIGNY C. ✻ ✪ I. M. LERICHE O. ✻ ✪ I.
M. BOUIN O. ✻ ✪ I. M. WEILL ✻ ✪ I. M. SCHAEFFER ✻ ✪ I.
M. REEB ✪ I.

Agrégés libres

M. SIMON O. ✻ ✪ A. M. KREIS ✪ A.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je dédie ce travail :

A MA FEMME

Etre cher en qui j'ai mis toute mà confiance et mon espoir.

A MES PARENTS

Ma profonde reconnaissance pour la douce jeunesse qu'ils m'ont procurée et la confiance qu'ils m'ont toujours témoignée.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR PINET

Mon oncle regretté, qui est à l'origine de ma vocation.

A LA MÉMOIRE DE GÉRARD

Mon frère que j'aimais tant, victime d'une maladie qui reste encore sans remède.
« Que de promesses éteintes ».

A MON COUSIN LE DOCTEUR FAIDIDE

Le meilleur camarade de ma jeunesse, maintenant mon plus cher confrère.

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALFREL HANNS

Toute ma gratitude pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter cette présidence.

A MON JURY

A TOUS MES MAITRES

de la Faculté de Médecine de Strasbourg et de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand, en particulier à :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. FORSTER

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

MONSIEUR LE DOCTEUR MERLE

Directeur de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

MM. ANCEL, ARON, BARRE, BELLOCQ, BOUIN, GELMA, GÉRY, ROHMER, SACREZ, SCHWARTZ, SIMONIN, TULASNE, VLES, WEISS.

MM. ACKERMANN, DODEL, GRIVEAUD, LIMOUSIN, LUTON, PAILLARD, PIOLLET, QUIQUANDON, RONGIER, VAURS.

Que ma carrière soit digne de la valeur de leur enseignement.

A ceux qui m'ont conseillé et aidé dans la réalisation de ce travail :

MONSIEUR LE DOCTEUR TERRASSE

A qui je dois l'orientation de ma thèse, qui m'a guidé dans sa réalisation.

Pour l'excellent enseignement dont il m'a fait profiter.

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT

Qui m'a si généreusement ouvert son service afin que j'y puise les éléments de mon étude.

MONSIEUR JEAN LERE

Interne du Service de Pénicillinothérapie, il m'a fait bénéficier de ses connaissances, de ses observations et de sa documentation sur la Pénicilline.

MONSIEUR DOUCHARENC

A qui je dois la rédaction de quelques observations.

MONSIEUR LE DOCTEUR ARNAUD
de Montluçon

Pour l'observation personnelle qu'il m'a fournie.

INTRODUCTION

Chaque nouvelle méthode de traitement entraîne avec elle d'une part un mouvement d'enthousiasme dirigé par ses promoteurs et par les producteurs du « médicament », et d'autre part un mouvement de scepticisme parmi les esprits avertis qui, connaissant le pouvoir tout relatif de l'homme, attendent que la nouvelle thérapie ait fait ses preuves. La foule des malades se raccroche à ce nouveau baume, les médecins attendent avec espoir la substance qui jugulera leurs plus terribles ennemis.

LA MYCOTHERAPIE :

Depuis une vingtaine d'années se poursuivent des travaux sur l'utilisation en thérapeutique de substances produites par les bactéries (bactéroïnes) ou par les champignons inférieurs ou moisissures (mycoïnes).

En bactériologie on connaît depuis longtemps quelques faits d'inhibition sur une culture par l'extrait stérile d'une autre culture ou par une culture vivante.

On peut faire remonter les premières constatations aux expériences de Bouchard en 1889, puis Fortineau en 1910, sur le bacille pyocyanique ; ces auteurs utilisèrent des filtrats de culture du B. Pyocyanique comme bactériostatique de la bactéridie charbonneuse. D'autres tentèrent d'en appliquer les propriétés au traitement local de maladies infectieuses de la peau et d'angines diphtériques : les résultats furent de peu d'intérêt.

En 1890 il faut citer les expériences de Boinet et Roeser sur l'atténuation des bacilles charbonneux et typhiques inoculés avec la levure de bière.

Les travaux se poursuivent dans ce sens et, en 1921, des expériences de Lieske puis Gratia font apparaître l'action lytique sur la bactéridie charbonneuse d'un champignon inférieur, le « Penicillium glaucum ».

Vers cette époque il nous faut signaler à l'échelon régio-

nal les travaux du regretté professeur BILLARD (1) et de ses élèves, qui recueillaient et développaient dans la mesure des moyens matériels mis à leur disposition, les idées précursives de cet esprit supérieur. En particulier en 1925, le docteur MERCIER réalisa une étude empirique originale, expérimentale et thérapeutique, sur les propriétés des extraits lipidiques de moisissures communes du fromage de St-Nectaire. Il étudia surtout leur action dans les tuberculoses externes et leur reconnut une action curative au moins égale à celle de l'antigène méthylique.

— En 1932, DUJARDIN BEAUMETZ signale un staphylocoque sécrétant une substance active contre d'autres germes du même groupe.

— En 1938, Louis BAZY tente des essais de bactériothérapeutique.

— En 1941, HEILMAN et HERREL signalent les propriétés de la Gramicine du Bacillus brevis.

— En France, JAUSION et Mlle G. BOISSARD confirment l'antagonisme microbes-mycètes et tout récemment RAMON signalait les propriétés des filtrats de culture du B. Subtilis et la possibilité de son utilisation contre le B. de LOEFFLER.

Toutes ces expériences font apparaître de nombreuses mycoïnes et bactéroïnes (Fumigacine d'Aspergillus fumigatus, Clavocine d'Aspergillus clavatus, Actinomicine de certains Actinomyces, Pyocyanine du B. Pyocyanique, etc.) réunis et classés dans le tableau de THOMANN (Schweiz Apoth, Ztg 25-3-1944).

Cependant aucune de ces substances, en dehors de la Pénicilline n'a semblé jusqu'ici donner « in vivo » des résultats suffisants pour en justifier l'emploi en thérapeutique courante. Leur étude n'en est pas moins poursuivie, les résultats de laboratoire permettant d'envisager comme pour la Pénicilline, leur passage au domaine de la thérapeutique.

LA PENICILLINE.

C'est en 1929 que Sir ALEXANDER FLEMING fit l'observation qui est à l'origine de la découverte de cette substance qui paraît devoir rénover la thérapeutique anti-infectieuse.

Au cours des recherches sur les germes des voies respi-

(1) Décédé en 1928 de méningite à pneumocoques.

ratoires au St-Mary's Hospital de Londres, Fleming observa qu'un de ses milieux de culture avait été contaminé par une moisissure ; les colonies de staphylocoques voisines du point de contamination étaient lysées et devenaient transparentes dans une large zone ; par contre l'Hémophilus Influenza (Bacille de Pfeiffer) s'était développé dans la zone ayant inhibé le staphylocoque.

Fleming isola la souche de moisissure, un Pénicillium, et la cultivant en bouillon peptoné à la température du laboratoire, il constata qu'au bout de quelques jours le milieu jaunit et acquit des propriétés inhibitrices très marquées vis-à-vis des nombreux cocci pyogènes dont il arrêtait la croissance in vitro. En particulier le staphylocoque, *le Pneumocoque*, le gonocoque, le méningocoque et le B. diphtérique étaient très sensibles au bouillon de culture du Pénicillium, dont l'activité était moindre vis-à-vis des germes du groupe coli-typho-paratyphique et nulle vis-à-vis du bacille de Pfeiffer. C'est pourquoi Fleming préconisa alors l'emploi de ce « principe inhibiteur » (auquel il donna le nom de Pénicilline), à l'isolement du B. de Pfeiffer.

La souche de Pénicillium isolée par Fleming fut identifiée et classée en 1932 par Thom dans l'espèce « Pénicillium notatum » série « P. chrysogenum » caractérisée par sa liquéfaction de la gélatine en donnant une couleur jaune (due à un pigment : la chrysogénine, sans action sur les bactéries). Fleming se préoccupe tout de suite de la toxicité de la Pénicilline et signale qu'elle était absolument nulle chez le lapin et la souris qu'il traitait par injections intra-veineuses et intra-péritonéales. Chez l'homme, son investigation prudente ne porte alors que sur des plaies infectées ou sur des conjonctivites traitées par irrigations qu'il trouva bien supportées.

Ainsi était reconnue une substance fortement bactériostatique, bactériolytique (arrêt de croissance puis lyse des colonies) et dépourvue de propriétés toxiques vis-à-vis des organismes supérieurs : là étaient les premières conditions de son emploi en thérapeutique.

Il restait cependant à prouver la persistance de cette action « in-vivo », à confirmer l'absence de toxicité chez l'homme, à isoler le produit actif et enfin à le produire en quantités suffisantes pour le mettre à la disposition de la thérapeutique. Ces différentes étapes traînèrent en longueur jusqu'au début de la guerre.

La découverte de Fleming fut confirmée par l'école

d'Oxford avec CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS, ORR EWING et SANDERS, puis par ABRAHAM et ses collaborateurs. En 1932, CLUTTERBUCK, LOWEL et RAISTUCK, se heurtant à sa fragilité ne parviennent pas à isoler le principe actif.

En 1940-1941, FLOREY et ses collaborateurs entreprennent des études de grande envergure pour introduire l'emploi de la Pénicilline dans la pratique courante. (Application immédiate dans le Service de Santé aux armées).

En 1940, CHAIN réalise une expérimentation sur la souris vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque.

En 1941, ABRAHAM et FLETCHER entreprennent des traitements sur des cas désespérés d'infections graves à staphylocoque et streptocoque, de la face ou généralisés, avec des résultats significatifs bien qu'utilisant des quantités minimes de produit actif. A partir de ce moment la phase clinique prend une grande extension en Angleterre et aux Etats-Unis grâce au coup de fouet donné par les besoins résultant de l'état de guerre et par les capitaux mis à la disposition des chercheurs et des producteurs. Les services sanitaires de l'armée utilisent surtout la Pénicilline pour ses effets considérables dans la gangrène gazeuse, le traitement des plaies infectées et des plaies pénétrantes et la lutte contre les maladies vénériennes (blennorragie en particulier).

Dans le même temps, avec de faibles moyens, MM. NITTI et MARTIN, de l'Institut Pasteur à Paris, réussissaient à fabriquer et à appliquer la Pénicilline dans leur service dès janvier 1944, d'après les seuls documents de 1939 et à partir de la souche FLEMING rapportée la même année de Londres par le docteur NITTI lui-même.

LE CENTRE DE PENICILLINOTHERAPIE DE CLERMONT-FERRAND.

On peut signaler en France quelques cas d'application thérapeutique de pénicilline à partir du début de l'année 1944, le médicament étant fourni par l'Institut Pasteur de Paris ou parachuté dans les « maquis » par l'aviation alliée (Thèse de NIGOUX).

A Paris, quelques traitements furent entrepris systématiquement par MM. NITTI et MARTIN, de l'Institut Pasteur, dans le service hospitalier de ce dernier.

En province, on ne peut signaler pendant l'année 1944 que des observations isolées et la Pénicillinothérapie en

centres ne commence pas avant la fin de l'année, après la libération du territoire par les forces alliées et l'expédition de stocks, de Pénicilline américaine.

A Clermont-Ferrand, le premier envoi date de mars 1945 et permet de traiter aussitôt un cas de septicémie puerpérale trainante et sulfamidorésistante avec un succès remarquable. Rapidement, sous la direction du Docteur TERRASSE, le Centre s'organise et les malades arrivent de plus en plus nombreux.

La Pénicilline reçue par le Centre de Clermont est un sel de sodium préparé par différentes usines américaines (1).

Tous ces échantillons sont présentés en flacons stérilisés hermétiques, d'une capacité de 25 cc. environ, renfermant quelques décigrammes d'une poudre allant du jaune clair au rouge brique et représentant 100.000 unités Oxford. Chaque flacon porte une date limite d'utilisation (marge de 3 à 6 mois dans les conditions de conservation). Les envois sont faits par le Service Central de la Pharmacie de la Santé Publique, en caisses isothermes. A leur arrivée, les flacons sont aussitôt remis en glacière où ils sont conservés à une température inférieure à 10° C. Le laboratoire n'est pas suffisamment outillé pour vérifier le titrage en unités Oxford. Mais des titrages comparatifs effectués sur plusieurs échantillons ont déjà permis de reconnaître des différences d'activité allant de 1 à 5.

Une certaine quantité de Pénicilline est constamment à la disposition de l'usage quotidien dans une glacière du service de Pénicillinothérapie. La sœur du service en assure la garde et la manipulation jusqu'à l'injection au malade.

Pour l'utilisation on réalise d'abord dans le flacon une solution de la poudre dans 20 cc. de sérum physiologique stérilisé, fourni par la pharmacie. On introduit le sérum à l'aide d'une seringue munie de son aiguille que l'on pique à travers la capsule de caoutchouc assurant l'étanchéité du flacon. Cette solution mère à 5.000 unités Oxford par cm3 sert ensuite à réaliser dans la journée les diverses dilutions nécessitées par leur mode d'emploi.

(1) Jusqu'ici le Centre a employé cinq marques différentes de Pénicillines. C.S.C. (Commercial Solvent Corporation). — MERCK. — P.W.R. (Powers Weightman Rosengarten Corp). — WINTHROP — PFIZER.

Les dilutions utilisées dans le service sont :

Modes d'utilisation	Dilution en U. O. par cm³ de sérum
Applications locales (chirurgie)	250 à 500
Injections intra-musculaires	5.000
— intra-veineuses	1.000
— intra-rachidiennes.....	1.000
— intra-séreuses.....	1.000 à 5.000

L'application de la Pénicillinothérapie fut d'abord réservée d'une façon stricte aux cas triés, graves et présentant une indication formelle selon la bibliographie américaine. Puis son usage put être un peu élargi au fur et à mesure que les envois devenaient plus abondants.

Depuis le mois de mars 1945 jusqu'au mois d'octobre inclus, le service a traité près de 200 malades avec un total d'environ 300.000.000 U.O. de Pénicilline, et le nombre de malades traités mensuellement va toujours en croissant.

Au cours de tous ces traitements nous n'avons relevé aucun accident grave d'intolérance. Assez souvent les injections se sont révélées douloureuses (intra-rachidiennes ou intra-musculaires répétées fréquemment). On doit signaler toutefois une réaction méningée irritative, relatée par les auteurs américains (Rammelkamp et Keefer, Pilcher et Meacham, in Rosenberg et Arling). Cette réaction avec recrudescence de la céphalée, de la température, de la raideur et des douleurs est apparue à la suite d'une injection intra-rachidienne chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale.

Nous avons bien relevé de nombreux chocs survenant une heure environ après l'injection intra-veineuse, ce qui nous a empêché d'utiliser cette voie comme nous l'aurions voulu ; mais nous avons prouvé par la suite que cette réaction ne tenait qu'à la qualité du sérum physiologique employé pour les dilutions.

PREMIERE PARTIE

LA MÉNINGITE A PNEUMOCOQUES AVANT LA PENICILLINE

1° Historique.

En 1881, Pasteur, Chamberland et Roux découvrent un « Microbe septicémique de la salive » lancéolé, à cultures fragiles, septicémique pour le lapin et capable de le vacciner. Ils le trouvent dans la bouche d'enfants atteints de broncho-pneumonie ou bien portants. Individualisé par Talamon, en 18883, qui retrouve toujours dans les lésions d'hépatisation et dans les crachats rouillés des pneumoniques un « coccus lancéolé », ce micro-organisme fut surtout étudié de 1884 à 1885 par Fraenkel qui lui donna son nom actuel.

On reconnaît bientôt l'importance et l'extension de son pouvoir pathogène. D'abord considéré comme l'agent spécifique de la pneumonie franche lobaire aiguë, on voit que son rôle déborde le cadre des affections de l'arbre pulmonaire, de la plèvre et des voies aériennes supérieures. En 1886, il est signalé dans les méningites compliquant des pneumonies (Fraenkel, Weichselbaum, Netter). En 1887, dans un mémoire publié dans les Archives Générales de Médecine, Netter montre l'origine pneumococcique de certaines méningites primitives : « Les agents pathogènes peuvent ne pas être puisés dans le foyer pneumonique, mais arriver directement à l'encéphale ».

Cependant à cette époque il semble bien qu'une confusion ait régné jusqu'à la découverte du méningocoque. C'est ce que montre une statistique de Netter trouvant sur

41 cas de méningite 27 fois le pneumocoque comme agent pathogène, soit 66 %. En considérant que le méningocoque est l'agent de la méningite cérébrospinale (1887), Weichselbaum ramène ces proportions à une plus juste mesure et sa statistique personnelle trouvant 7 fois le pneumocoque sur 29 cas de méningite pure, soit 25 %, semble plus près de ce que nous avons l'habitude de voir, comme le montrent les statistiques suivantes se rapportant à des cas de méningites.

	Pourcentage des cas où le Pneumocoque est en cause.
Nombre total de cas : Thèse de **Marchal**, 515 cas.	
dont : — 95 cas sporadiques. . . .	15%
— 418 cas épidémiques. . .	16%
Von **Leyden** (épidémie Silésie, 1905) :	
— cas sporadiques.	22%
— cas épidémiques.	16%
Neal (1921), 683 cas.	9%

Les nombreuses recherches en Amérique et en France établirent nettement l'entité morbide que constitue la méningite à pneumocoques et en soulignèrent la gravité particulière. Avec l'ère de la sérologie son pronostic paraît devoir s'éclaircir ; mais de 1913 à 1915 les travaux de Dochez, Gillepsie, Avery, puis de Nicolle et Debains montrent qu'il existe de nombreuses races de pneumocoques, individualisées par leur sensibilité élective aux différents sérums antipneumococciques in vitro et in vivo (Neufeld et Haendel, Dochez et Gillepsie, Lister, etc.) et même plus tard, par la découverte de polysaccharides constitutifs spécifiques (Heidelberger, Avery 1924-25).

La thérapeutique par le sérum se heurte d'abord à cette spécificité des races puis à la reconnaissance d'une majorité de cas d'inefficacité. Le pronostic reste très sombre jusqu'à l'apparition des sulfamides et nous mettons maintenant notre espoir dans la Pénicilline.

2° Etiologie.

La cause déterminante est le pneumocoque, qu'il est en général facile de mettre en évidence dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire ou dans les coupes de méningites s'il s'agit de nécropsie.

La forme type du pneumocoque est un diplocoque lancéolé, encapsulé, extracellulaire prenant le Gram. Chaque élément a de 0,5 à 1 μ en moyenne et s'accole à l'élément voisin par son bout effilé, en flamme de bougie.

Dans le pus où il forme quelques fois des chaînettes (type III surtout) il est toujours encapsulé. En culture il

conserve ses caractères typiques sur sérum de lapins jeunes (Mosny, Bezancon et Griffon). De culture délicate, le pneumocoque présente une faible vitalité dans le bouillon et sur la gélose, mais on peut le conserver longtemps sur les milieux au sang, dans lesquels il donne des colonies verdâtres (Gilbert et Fournier).

Il fait fermenter l'inuline (ce qui peut servir à le différencier du streptocoque) il est dissous par la bile de lapin. (Phénomène de Neufeld).

La sensibilité du microbe aux différentes préparations de sérums agglutinants anti-pneumococciques a montré l'existence de 4 races de pneumocoques.

Les types I et II très semblables et très fortement pathogènes sont surtout les agents de la pneumonie.

Le type III est caractérisé par la présence de grosses capsules et fut reconnu pour la première fois par Netter en 1887 dans sa remarquable étude « de la méningite due au pneumocoque » (avec ou sans pneumonie) où il attire l'attention sur le caractère muqueux de certains pneumocoques disposés en chaînettes rencontrés dans plusieurs cas de méningites d'origine auriculaire (streptococcus ou mieux pneumococcus mucosus).

Quant au type IV il correspond à l'ensemble de très nombreuses races moins pathogènes que les précédentes vivant surtout à l'état de saprophytes dans la bouche, mais dont la virulence peut s'exalter. En France, le type IV correspond surtout à une variété de pneumocoques isolés dans la salive des nègres (Nicolle et Debains).

Dans tous ces types, les auteurs américains (Dochez, Gillepsie, Avery) ont encore déterminé une trentaine de sous-races caractérisées par leurs propriétés d'agglutination, ce qui rend l'individualisation complète très difficile.

L'homme présente une certaine résistance à l'inoculation du pneumocoque (expérience des frères Klemperer sur eux-mêmes) et presque tous les animaux de laboratoire sont peu sensibles à l'exception du lapin et surtout de la souris blanche.

Chez celle-ci l'inoculation par scarification cutanée ou injection sous-cutanée provoque la mort rapide par septicémie, ce qui constitue un excellent test de laboratoire.

Chez l'homme on trouve fréquemment le pneumocoque au niveau des voies aériennes supérieures où il se comporte comme un saprophyte. On le décèle 4 fois sur 5 d'après Netter, dans la salive des anciens pneumoniques,

alors qu'il existe dans un cinquième des cas chez les sujets sains (surtout types III et IV, les moins différenciés).

On le retrouve en outre dans toutes les lésions qu'il peut produire dans l'organisme et qui sont des lésions congestives et suppuratives. Ce sont surtout la pneumonie franche lobaire aiguë (Woillez), la corticopleurite, la péricardite, l'endocardite, les arthrites, les abcès viscéraux, la septicémie ou la septico-pyohémie et la méningite qui peut être la phase finale des affections précédentes. Le pneumocoque peut aussi provoquer des méningites d'apparence primitive. Enfin plus banalement, il joue un rôle primordial dans les affections du rhino-pharynx et des voies respiratoires supérieures, coryzas compliqués ou non d'otites, qui constituent souvent une porte d'entrée vers les méninges.

Les causes favorisantes sont :

1° D'origine locale : modification locale du terrain provoquant une exaltation de virulence des germes saprophytes. Ainsi l'obstruction nasale chronique, l'oblitération de la trompe d'Eustache, le catarrhe rhino-pharyngé, en réalisant la cavité close septique ou l'exsudat de culture, peuvent favoriser l'apparition du foyer virulent.

2° Comme causes générales nous relèverons toutes les causes de diminution de résistance de l'organisme : surmenage physique et intellectuel, asthénie, intoxications. On a même incriminé la grossesse, la lactation, le post abortum (Caussade et Logre ont vu une méningite à pneumocoques à point de départ utérin, après une tentative d'avortement).

Le froid et l'humidité jouent leur rôle habituel : c'est pendant les mois d'hiver que les méningites primitives éclosent le plus souvent. L'âge a une grande importance, l'enfant paraissant surtout prédisposé aux formes primitives, l'adulte jeune aux formes post-traumatiques, l'homme âgé aux formes otitiques. La race intervient également et depuis Bouffard on a bien remarqué que les nègres sont très sensibles au pneumocoque (méningites consécutives à une septico-pyohémie).

La fréquence

Depuis que le pneumocoque est bien individualisé, la proportion des méningites qui lui sont rapportées oscille entre 10 et 20 % des méningites suppurées. Les propor-

tions suivantes ont été observées : Roger-Blacque, 1911 : 10 % ; Conrado Pelfort, 1927 : 20 % ; Mogilnicki, 1929 : 7 %.

La statistique de Neal portant sur 682 cas de méningites purulentes donne une assez bonne idée de la fréquence des germes en cause.

Méningite à Meningocoques.	541 fois soit	80%
— à Pneumocoques.	61 fois soit	9%
— à Streptocoques.	49 fois soit	7%
— à coccobacilles de Pfeiffer	32 fois soit	4%

L'Epidémicité

Les méningites à pneumocoques (de même que celles à streptocoques et à coccobacilles de Pfeiffer) peuvent se présenter quelques fois par petits foyers à allure épidémique, mais les grandes épidémies telles que celle de 1904-1905 de New-York relèvent toujours du méningocoque de Weichselbaum.

Il faut cependant signaler chez le Noir une contagiosité spéciale du pneumocoque en rapport avec une virulence particulière qui fait qu'on a pu remarquer chez eux de véritables épidémies de méningites dues à ce germe et plus ou moins liées à des manifestations pulmonaires ou hépatiques.

Nous ferons enfin remarquer qu'il est fréquent de voir apparaître en pleine épidémie de méningite cérébrospinale, des méningites à pneumocoques sans autres signes cliniques différentiels, des formes mal étiquetées bactériologiquement et résistantes au sérum anti-méningococcique (qui pourraient bien être des formes pneumococciques mal reconnues) et enfin des formes associées méningo-pneumococciques.

3° Pathogénie.

Il est naturel d'admettre que la pénétration du germe se fait directement de l'extérieur dans les méningites à pneumocoques consécutives à un traumatisme ayant occasionné une lésion du massif cranio-facial. Dans les formes compliquant une otite, une mastoïdite, une sinusite, une grippe ou toute affection catharrale du rhino-pharynx, on peut envisager que l'infection s'est propagée à partir du foyer infectieux qui constitue la porte d'entrée, soit de proche en proche à travers les tissus nécrosés jusqu'à la duremère (mastoïdite, sinusite frontale) soit

par la voie des canaux lymphatiques et en particulier de ceux qui traversent la lame criblée de l'ethmoïde (grippe, angine).

Dans les formes succédant à un foyer viscéral éloigné, le pneumocoque a pu atteindre les méninges par la voie sanguine à l'occasion d'une septicémie cliniquement et bactériologiquement reconnue (hémoculture) ou même au cours de décharges septicémiques transitoires inapparentes. Ce cas serait celui de la méningite compliquant la pneumonie lobaire aiguë (l'hémoculture serait positive deux fois sur quatre (Chalier et Puig, Neal J.). Lemierre a remarqué que « trop souvent le pneumocoque présent dans la circulation a tendance à se fixer sur les méninges ».

Enfin dans les formes d'apparence primitive on peut se représenter l'infection partant d'un foyer minime inapparent (en général au niveau des voies respiratoires supérieures ou de l'oreille) et se propageant par les voies sanguine ou lymphatique.

4° Anatomie pathologique.

L'autopsie montre que la méningite à pneumocoque est le plus souvent une méningite de la convexité.

Le pus à pneumocoque est en général assez abondant, constituant un revêtement complet des deux hémisphères cérébraux. Sa coloration est jaunâtre mais peut être franchement verdâtre, s'il est abondant. Il est épais, crémeux, très fibrineux, constituant un enduit qui efface et nivelle les circonvolutions et les sillons de la convexité, pouvant aller jusqu'à constituer de fausses membranes épaisses très adhérentes, surtout quand l'évolution a été prolongée (activité constructive du pneumocoque).

Le pus se trouve en quantité notable au niveau de la base, du cervelet, du bulbe et de la moelle, surtout à sa face postérieure. (Stephen Chauvet). Cependant celle-ci a quelques fois un aspect normal (Achard et L. Ramond).

L'exsudat purulent prédomine à la région sous-piémérienne. La pie-mère elle-même est infiltrée de lymphocytes. Le pus est en grande partie constitué par des polynucléaires et des mononucléaires enrobés par un réseau important de fibrine. Les lésions histologiques de l'axe cérébro-spinal ressemblent à celles de toutes les méningites suppurées.

On ne trouve en général pas de cloisonnement méningé.

Les vaisseaux sont entourés d'un petit manchon de lymphocytes et il peut y avoir des lésions d'endartérite aiguë.

Les ventricules cérébraux sont souvent inondés, dilatés par un liquide louche, tapissés par un dépôt purulent et les plexus choroïdes sont congestionnés ou purulents. Partout, soit sur les coupes des méninges, soit dans les exsudats purulents, il est facile de mettre en évidence le diplocoque lancéolé extra cellulaire, Gram positif, à l'examen direct ou après culture.

Il faut signaler, d'après Stephen Chauvet, que le pneumocoque est quelquefois l'agent de méningites non suppurées. Le liquide est clair ou légèrement louche, les méninges sont congestionnées, il y a de l'œdème sous-arachnoïdien et cérébral. Le microbe est difficile à mettre en évidence dans le liquide céphalo-rachidien, mais on le trouve toujours dans le cortex cérébral.

5° **Etude clinique.**

La méningite à pneumocoques débute d'une façon brusque, elle n'a pas de symptomatologie spéciale permettant de la distinguer des autres méningites aiguës et sa différenciation n'est possible que par la pratique de la ponction lombaire et les indications données par le laboratoire. Elle évolue rapidement vers la mort en 2 à 5 jours. Telle est la règle générale qui compte de nombreuses exceptions.

Nous brosserons d'abord le tableau symptomatologique général des méningites cérébrospinales puis nous passerons rapidement en revue les différentes formes cliniques.

Période de début :

Un sujet en pleine santé, ou atteint d'une otite, ou quelquefois atteint ou convalescent d'une maladie pulmonaire, est pris assez brusquement de vomissements et de frissons répétés. La température monte rapidement vers 39° à 40°, le pouls s'accélère, le facies est vultueux. Une céphalée intense, occipitale ou totale s'installe ; elle est continue et présente des exacerbations qui arrachent des cris plaintifs au malade. La rachialgie l'accompagne et l'organisme s'en défend par la raideur qui apparait d'abord vers la nuque et qui est décelable précocement par le signe de Kernig. On peut signaler dès ce moment de l'hyperesthésie cutanée, de la photophobie, de la confusion mentale.

Période d'état :

Le malade terrassé par l'infection tourne le dos à la lumière, est couché en chien de fusil et est plongé dans une sorte de torpeur comateuse. Les paroxysmes de la céphalée lui font pousser des gémissements plaintifs. Des vomissements apparaissent brusquement et sans cause apparente : ils sont faciles, en fusée, alimentaires au début, devenant bilieux puis diminuant de fréquence.

La constipation est de règle et constitue avec les vomissements et la céphalée le classique « trépied méningitique » qui boite rarement à la période d'état. Il faut ajouter la contracture qui constitue un signe précoce et pathognomonique ; elle débute par la nuque et s'étend quelques fois à toute la colonne vertébrale, fixant le malade en opisthotonos. Les membres inférieurs sont maintenus en flexion et le signe de KERNIG est évident (impossibilité d'étendre la jambe sur la cuisse quand on la maintient fléchie sur le bassin ; cette manœuvre étant très douloureuse). La contracture se manifeste aussi par le réflexe contro-latéral de flexion de la cuisse sur le bassin (BRUDZINSKI). Les réflexes sont normaux ou diminués, l'abdomen est rétracté en bateau. On remarque souvent des troubles vaso-moteurs au niveau des téguments, se manifestant par des érythèmes polymorphes, des rashs, le phénomène de la raie méningitique.

Les urines abondantes, sont albumineuses et il y a parfois de la glycosurie. La température oscille entre 39° et 40° et le pouls montre parfois de la bradycardie.

Le malade se présente rarement agité, son délire est doux et l'évolution se fait rapidement vers la torpeur et le pré-coma. La respiration devient stertoreuse et peut ébaucher un rythme de CHEYNE-STOKES, le malade ne réagit plus ou peu aux excitations extérieures. Cette période dure 1 à 4 jours.

L'entrée dans le coma complet précède de peu la mort qui survient en hyperthermie.

Formes cliniques :

La forme apoplectique présente le tableau d'une hémorragie cérébrale, le malade entrant presque instantanément dans le coma (la ponction lombaire fait le diagnostic).

Dans la forme foudroyante l'évolution est de plus rapidement mortelle.

La forme convulsive est l'apanage des jeunes enfants

et des nourrissons chez qui « les convulsions tiennent la place du délire et du frisson chez l'adulte » (NOBECOURT). L'enfant pousse un cri, pâlit, se renverse les yeux révulsés, les mâchoires serrées. Cette phase tonique dure quelques instants et est suivie d'une phase clonique débutant à la face. Les convulsions apparaissent souvent localisées à la face ou aux membres. Le nombre et la fréquence des crises sont très variables. Les formes généralisées à crises subintrantes sont particulièrement graves et rapidement mortelles.

Les formes à début prolongé sont assez rares et succèdent surtout à une affection rhino-pharyngée. Le syndrome méningé s'installe en 2 à 3 jours en se substituant progressivement aux troubles bénins.

Les formes subaiguës encore moins fréquentes présentent en plus une évolution traînante de 8 à 15 jours vers la mort.

Dans les formes à rechutes la température et les symptômes méningés cèdent, pour reprendre deux ou trois jours après. CRADDOCK a signalé une forme récidivante (4 récidives en 1 an). Cette forme semble être individualisée seulement depuis l'emploi de la thérapeutique bactériostatique.

Parmi les différentes formes anatomo-cliniques nous relèverons :

a) Les méningites de la convexité, les plus communes.

b) Les méningites de la base entrainant des phénomènes bulbaires et basilaires (troubles du pouls, de la respiration, paralysie des nerfs craniens, signes oculo-pupillaires, contracture marquée, hyperesthésie cutanée).

c) Le type cérébrospinal qui s'accompagne de phénomènes douloureux intenses et de dysesthésies.

d) Les méningo-épendymites responsables du syndrome d'hydrocéphalie aiguë.

Parmi les formes associées on distinguera :

a) Les associations morbides de méningite et de septicémie, d'arthrite suppurée, de néphrite, d'endocardite maligne (AUBERTIN) et de différentes localisations viscérales du pneumocoque.

b) Les associations microbiennes du pneumocoque dans

les lésions méningées avec le bacille tuberculeux (Achard et Horowitz) mais surtout avec le méningocoque (Chatin et Courmont, Adjali, Morquio).

Enfin il faut réserver une place aux formes curables dont il a été publié un nombre assez important d'observations. Il n'existe pas de signe permettant de porter avec conviction le pronostic favorable. Cependant la guérison survient principalement dans les formes subaiguës, où la pullulation microbienne est faible et éphémère, où le liquide céphalo-rachidien est clair (ou s'éclaircit rapidement) présentant cependant une cytologie relativement élevée. En somme ce sont surtout des signes indiquant le peu de virulence du germe pathogène et la réaction favorable de l'organisme : ce qui semblait avant l'avènement des thérapeutiques efficaces le principal facteur de guérison (Bhageerutty). De toute façon, qu'elle soit spontanée ou épaulée par la thérapeutique, la guérison restait lente et progressive (1 à 2 mois, exceptionnellement moins). Elle laisse fréquemment des séquelles : hydrocéphalie, hémiplégie, parésies, néphrite, troubles psychiques.

6° Diagnostic.

En dehors des formes apparaissant au cours ou au décours d'une pneumococcie confirmée, et qu'il est tout naturel d'attribuer au pneumocoque, il n'existe aucun signe permettant de prévoir l'agent pathogène d'une méningite. Seul l'examen du liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire, et plus spécialement les recherches bactériologiques ont un intérêt diagnostique. C'est dire toute l'importance qu'il faut y attacher.

Le liquide céphalo-rachidien peut revêtir tous les degrés de purulence, de l'aspect louche à la consistance épaisse, verdâtre ou sanguinolente. Dans la grande majorité des cas il est hypertendu. Le sucre est toujours diminué et n'est souvent retrouvé qu'à l'état de traces. L'albumine est augmentée et peut monter jusqu'à 3 grammes par litre, restant en général parallèle à la réaction cytologique. Les chlorures restent sensiblement normaux. La réaction cytologique est très élevée dans la plupart des cas, atteignant plusieurs milliers d'éléments au mm3, elle est presque toujours du type polynucléaire, au moins à la période d'état (la polynucléose faisant place à une lymphocytose au cours de l'évolution des formes curables).

L'identification du germe pathogène se fait d'abord par

l'examen direct, mais doit être complétée par la culture et la recherche des réactions spécifiques (agglutination, phénomène de NEUFELD) et même, si possible, confirmée par l'inoculation à la souris.

7° **Pronostic.**

En l'absence de signes de certitude permettant de porter un pronostic favorable il sera naturel de tenir compte de certains facteurs. Ce sont surtout l'état antérieur de l'organisme, le mode de début (prolongé à allure peu évolutive, l'âge (l'adulte semblant plus résistant à l'infection), la race (le pneumocoque montrant une plus grande virulence chez les nègres), la rapidité de stérilisation du liquide céphalo-rachidien, la certitude de l'identification du germe (1), l'évolution de la formule cytologique (la diminution de la polynucléose et l'apparition d'une lymphocytose étant un facteur favorable), l'amélioration des signes cliniques et enfin la qualité des moyens thérapeutiques employés.

Mortalité :

Le tableau ci-dessous donnera une idée de l'évolution de la mortalité selon les auteurs et la thérapeutique du moment. Les résultats sont très variables mais la mortalité est toujours supérieure à 50 % avant la Pénicilline et en général voisine de 80 %.

Nous avons ajouté au tableau les statistiques de la Pénicilline pour rapprocher les résultats.

8° **Les traitements successifs.**

Avant l'introduction de la sérothérapie les médecins n'avaient à leur disposition que le traitement symptomatique ; son indication est toujours préconisée.

Le malade doit être couché dans une demi-obscurité, dans l'immobilité et le calme absolu, dans une chambre aérée Il faut prendre des soins antiseptiques minutieux des portes d'entrée possibles de l'infection (rhino-pharynx, oreille). Les bains chauds à 38°-40° pendant 10 minutes sont recommandés au nombre de 3 à 4 par jour pour lutter contre la pyrexie et la contracture ; ils calment aussi les douleurs et facilitent la diurèse. Le malade sera alimenté dans la mesure du possible : lait, potage, œufs. On maintiendra en permanence des bottes d'ouate et une vessie de glace sur la tête. On cherchera à éviter la congestion sanguine par des applications de sangsues au

(1) GLORIES dans sa thèse écrit « une identification rigoureuse du pneumocoque permet de porter un pronostic très sombre ».

Années	Auteurs	Traitement	Nbre de cas	Nbre de guérisons	Mortalité
1917	**Netter.** ...	Divers (symptomatiques)	42	3	93%
1919	**Lichtfield**	Sérum de Kyes	10	5	50%
1934	**Neumann.**	(Mén. otitique à Mucosus). Traitement chirurgical	9	1	89%
1934	**Concetti...**	(cité par **Nobécourt**)	?	?	75%
1936	**Glories...**	Divers	15	3	80%
1937	**Mihalovici**	Sérum + abcès de fixation	10	2	80%
1930-36	**Hodes.**	Tt. symptomatique	29	0	100%
1936-38	**Hodes.** ...	Sulfanilamide	17	1	94%
1939	**Hodes.** ...	Sulfapyridine et sel de Na	17	8	53%
1939	**Neal.**.....	Sulfanilamide + sérum spéc.	53	9	83%
1940	**Neal.**.....	Sulfapyridine et sel de Na + sérum spécifique	30	10	66%
1940	**Rhoads...**	1162 F., 693 et sel de Na + sérum spécifique	22	7	68%
1920-44	Pavillon **Hacquart** (Clermont)	Divers	100	2 (sérum)	98%
1943	**Florey....**	Péniclilline.....	21	7	66%
1944	Auteurs Américains	Pénicilline	6	6	0%
1945	Centre de Clermont	Pénicilline + Sulfamides	7	5	29%

niveau de la mastoïde ou de sinapismes aux membres inférieurs. On veillera à l'évacuation régulière de l'intestin et la constipation sera combattue par les purgatifs (calomel à petites doses quotidiennes) et les lavages d'intestin. Les vomissements seront taris par des boissons glacées, la potion de Rivière, l'eau cloroformée. L'agitation, l'insomnie, la céphalée seront calmées par les bromures, l'opium, le chloral, le gardénal. On surveillera la quantité d'urine et la formation possible d'escarres.

Signalons aussi quelques moyens de thérapeutique générale auxquels on a pu attribuer un rôle curatif.

En 1923, Netter et Cesari affirment l'utilité de l'abcès de fixation (Obs. de J. Halle) qui donnera un succès en 1929 à Laignel Lavastine et Bernal.

Les ponctions lombaires en retirant jusqu'à 40 cm3 (quotidiennement ou biquotidiennement) de liquide céphalo-rachidien purulent ont à la fois une action décompressive et de drainage (Schere et Pellerano, 1935) qu'on leur reconnaît encore volontiers.

La sérothérapie voit son apogée en 1919 avec une publication personnelle de Lichtfield, relevée à la suite de l'emploi du sérum anti-pneumococcique de Kyes et ayant donné des résultats exceptionnellement bons (injections répétées intra-rachidiennes et intra-veineuses de 5 à 10 cm3 par jour avec des doses totales de 100 cm3 et plus). Malheureusement ces résultats restèrent sans suite.

En 1931, Kolmer relève 16 cas de mort malgré l'emploi du sérum spécifique et de la vaccinothérapie. En 1939, Nobecourt a pu écrire : « le sérum anti-pneumococcique en injections intra-rachidiennes et intra-musculaires n'a aucune action ». Cependant la sérothérapie trouve depuis ces dernières années un renouveau chez les auteurs américains à la suite de l'individualisation de nombreuses races de pneumocoques. Ceux-ci signalent des succès avec le sérum spécifique monovalent. Ils l'emploient presque systématiquement bien que certains ne lui reconnaissent qu'une efficacité douteuse (1). On a également constaté l'échec de la vaccinothérapie et l'impossibilité de trouver un bactériophage pour le pneumocoque (Du Buit, 1936).

Les observations relatant une guérison par les sérums non spécifiques anti-méningococcique (Morquio, 1915) et anti-streptococcique (Neumann, 1934) font douter soit de l'identification du germe, soit d'une action curative réelle.

La chimiothérapie anti-infectieuse semble avoir été appliquée avec succès d'abord par les injections intra-rachidiennes de métaux colloïdaux : argent (observations de Jacques 1914, Gradenico 1922, Parrocel 1923) ou étain (Sabazès 1919). On doit encore signaler quelques observations isolées de guérison après l'emploi de l'urotropine intra-veineuse, de l'optochine (2) intra-rachidienne (Moore 1915, Belzor, Mayano, Navarro) du permanganate de potasse (Weinberg 1931) de la trypaflavine, du mercurochrome intra-veineux (Hilda H. Stoessinger), mais toutes ces thérapeutiques n'ont probablement fait que soutenir une forme spontanément curable. Il faut arriver à l'avène-

(1) 1939-41. Neal-Rhoads.
(2) Ethylhydrocupréine.

ment des sulfamides pour trouver un médicament qui semble réellement actif.

La sulfamidothérapie de la méningite à pneumocoques fait son apparition (1) en 1936 avec les travaux expérimentaux de Cooper et ses collaborateurs. Mais les premiers résultats cliniques ne sont signalés qu'en 1937-38 avec le 1.162 F (2) et le 693 (3) dont l'activité est reconnue supérieure par les auteurs américains. Au fur et à mesure de leur production les nouveaux composés sulfamidés sont essayés et on relève dans la littérature des guérisons de méningites à pneumocoques après emploi du sulfathiazol (1940, Flippin et Lockwood), du 2.090 R.P. (1941, Thiers, Hugonnier et Marion), de la sulfapyrimidine (1943, Martin, Sureau, Bourcart et Babouot), du 2.632 R.P. (1944, Michon, Rousseaux et Verain) et enfin du dernier venu, la méthyldiazine (1943 Martin, 1945 de Gennes). La posologie varie selon les auteurs qui s'accordent cependant pour employer de fortes doses d'emblée (4), le plus tôt possible et de façon prolongée, de manière à réaliser dans les humeurs une concentration d'efficacité maxima dans les limites de tolérance de l'organisme.

Comme la marge n'est pas grande, il apparait presque toujours avec les plus fortes doses des signes d'intolérance (vomissements, cyanose, granulopénie, hématuries) pouvant aller jusqu'à l'intoxication. Les auteurs américains considérant l'extrême gravité de la maladie abandonnée à elle-même ne se laissent pas arrêter par ces signes. Ils y pallient en changeant la voie d'introduction et en réalisant un traitement symptomatique du syndrome toxique (transfusions sanguines répétées, cures de diurèse). Ils ne suspendent le médicament qu'en cas d'extrême gravité de l'intoxication, considérant seulement que la lutte est perdue.

Dans le traitement de la méningite à pneumocoques, on touche donc à la limite d'efficacité des sulfamides. La meilleure tolérance d'un produit sera donc dans ce cas le critérium de son efficacité. C'est pourquoi la méthyl-

(1) Sulfamilamide.

(2) Sulfanilamide (R. Martin, C. Hubert, Cunningham, 1938).

(3) Sulfapyridine ou Dagénan et son sel de sodium soluble (Hodes, Gimbel et Burnett, 1939).

(4) Selon l'âge et le produit, 4 à 12 gr. par jour. Doses totales de 50 à 150 gr.

diazine, de toxocité très faible, semble être actuellement le produit de choix.

Certains auteurs ont employé les injections intra-rachidiennes de sulfamides solubles : solution à 2 % du sel de sodium de la sulfapyridine (Neal), solution à 0,85 % de sulfanilamide (Martin) ; mais ces solutions même en faible concentration, sont irritantes (pH très basique) et on a signalé des accidents regrettables, en particulier avec le Dagénan, qui ont discrédité la méthode. D'autre part de nombreux auteurs font remarquer que l'administration orale ou intra-veineuse est bien suffisante pour réaliser une concentration élevée dans le liquide céphalo-rachidien. Ils publient de nombreux cas de guérison en application de ce principe (Chiray, Maschas, etc.).

La sulfamidothérapie a été employée isolément (Hodes) mais le plus souvent combinée avec le sérum anti-pneumococcique spécifique en Amérique. De toute façon et quelque soit la modalité d'emploi, les résultats sont variables mais les meilleures statistiques tout en restant supérieures à 50 % de mortalité, constituent une amélioration du pronostic en donnant une mortalité moyenne voisine de 65 %.

Ce pronostic dépend toujours de la forme évolutive, des associations morbides, de la richesse en germes du liquide céphalo-rachidien et de la rapidité d'institution du traitement. La présence d'une septicémie (relevée dans la moitié des cas : Neal...) est sans valeur pronostique. Dans les formes suraiguës, le traitement reste impuissant et la méningite à pneumocoques demeure la variété qui réagit le moins bien à la chimiothérapie.

DEUXIEME PARTIE

RAPPEL SUR LA PENICILLINE

1° Propiétés physico-chimiques.

La Pénicilline est un corps comparable aux ferments, filtrable, très fragile, de faible stabilité, très sensible à la chaleur (on la concentre dans le vide) ; très sensible également aux variations de réaction du milieu (sa stabilité maxima semble se situer vers pH 6,8), elle est complètement détruite en peu de temps à la température ordinaire à pH 2, plus lentement à son pH optimum de conservation. Vers 40° à 50° elle est détruite en très peu de temps au pH acide 3,5 ainsi qu'au pH alcalin 8, même sous le vide.

Ses sels sont plus stables, et ceux de Ba et de Ca plus que le sel de sodium.

La substance desséchée se présente sous la forme d'une poudre jaune citron à jaune orangée, très hygroscopique. Une fois humide elle tend à perdre de son activité même sous de basses températures. Elle doit être conservée à une température inférieure à 10° centigrades.

La Pénicilline est très sensible aux agents chimiques. Elle est inactivée par les acides, les alcalis, les alcools, les métaux lourds, par les oxydants et divers antiseptiques. Cette sensibilité a été jusqu'ici l'obstacle ayant empêché son isolement a l'état pur et la détermination de sa constitution chimique.

On doit signaler que les anesthésiques comme la novocaïne n'empêchent pas son action (solutions injectables).

La Pénicilline est également très sensible à l'acidité de certains milieux biologiques et elle est altérée par le suc

gastrique chez l'homme. La voie buccale n'est donc pas utilisable en thérapeutique. Le pH légèrement alcalin du milieu intestinal semblerait plus favorable à sa stabilité, mais le taux d'absorption des muqueuses étant mal précisé, cette voie n'est pas utilisée. De plus la Pénicilline paraît détruite par certaines diastases sécrétées par les germes habituels de la flore intestinale.

Signalons enfin la découverte de « Pénicillinases » élaborées par certains organismes.

2° **Propriétés biologiques. — Expérimentation.**

In vitro, l'activité antibactérienne de la Pénicilline est incontestable et plus ou moins considérable contre un grand nombre de cocci à Gram positif (staphylocoque doré, streptocoque pyogène et variétés hémolytiques, pneumocoques ; mais l'entérocoque est très peu sensible), contre certains cocci à Gram négatif (gonocoque et méningocoque), contre certaines bactéries à Gram positif (bactéridie charbonneuse, bacille tétanique, B. perfrigens (1) B. œdematiens, vibrion septique, B. diphtérique).

Cette activité est nulle contre les bactéries à Gram négatif groupe Coli-Typho-Para. Enfin les tréponèmes paraissent très sensibles mais ils font encore actuellement l'objet de l'expérimentation in vivo.

Le taux de sensibilité de tous ces germes est très variable selon les souches, allant de 1/25.000.000e pour certaines souches de staphylocoques dorés à 1/600.000e pour les plus résistantes. Tous les germes ci-dessus énoncés sont en moyenne sensibles à des doses de l'ordre du 1/1.000.000e; ce qui permet d'envisager l'action thérapeutique.

Il faut relever en particulier pour le pneumocoque la possibilité d'une différence de sensibilité selon le type. Nous y reviendrons à propos des résultats thérapeutiques.

L'action « in vitro » de la pénicilline sur les cocci à Gram positif et sur le pneumocoque en particulier (Heilmann et Herrel) n'est pas gênée par le contact du sang, pus, peptones, extraits d'organes, acide paraminobenzoïque, vitamines et autres substances qui, dans le cas des sulfamides, entravent l'effet anti-bactérien. « In vivo » le taux d'efficacité de la Pénicilline est beaucoup moins fort. Il faut réaliser dans l'organisme une concentration de l'ordre de 1/100.000e pour reconnaître une action thérapeutique.

(1) Action très puissante.

Des souris inoculées avec 10.000 doses létales de pneumocoque type I survivent si on leur administre même 6 à 7 heures après l'inoculation 12 U.O. par jour pendant 5 jours, alors que dans des conditions identiques, les sulfamides sont inefficaces (Robinson, Mac Kee et Rake).

3° Toxicité.

A 1 % la Pénicilline tue immédiatement les leucocytes. A 1/500e elle n'a pas d'action toxique apparente. Il existe donc une marche considérable avec les concentrations efficaces signalées ci-dessus. L'inhibition des cultures de tissus ne semble commencer qu'à partir d'une concentration de 1/250e permettant une application locale au 1 1.000e en toute sécurité et même au 1/500e.

Les injections chez l'animal vivant ne produisent aucun trouble fonctionnel ni aucune lésion anatomo-pathologique sur ses tissus (système nerveux central en particulier) avec les concentrations thérapeutiques. La Pénicilline est la moins toxique de tous les antiseptiques puissants connus.

On a remarqué cependant à la suite d'injections intraveineuses d'échantillons mal purifiés des frissons pouvant aller jusqu'au grand choc (sous l'influence de substances pyrétogènes disparaissant dans la Pénicilline récupérée des urines de malades en traitement et purifiée par son passage dans l'organisme).

On a signalé également au cours des injections intrarachidiennes des douleurs hypogastriques passagères et une poussée cellulaire irritative dans le liquide céphalo-rachidien (jusqu'à 10.000 éléments par mm3, mais de durée éphémère) ; de légères sensations locales de brûlure dans les quelques minutes suivant les injections intramusculaires ; des thrombophlébites après des injections intra-veineuses en solutions trop concentrées ; des céphalées, des crampes musculaires et de l'éosinophilie.

Mais tous ces accidents sont relativement rares ou bénins avec des produits purifiés et des dilutions suffisantes.

4° Etude du transit.

De son point d'introduction dans l'organisme vivant, la pénicilline diffuse très vite et est rapidement éliminée par l'urine dans laquelle on la retrouve (à partir de la 3e heure, teneur maxima vers la 15e heure, élimination achevée au bout de 48 heures) et on peut même l'y récupérer. Environ la moitié de la substance active disparaît dans l'organisme sans qu'on puisse en retrouver la trace. Sa

présence dans le sang est éphémère et doit être entretenue par un apport continu (perfusion) ou fréquent (injections toutes les 2 ou 3 h.). Chez le sujet sain la Pénicilline introduite dans le sang, les muscles ou la peau ne parvient pas à franchir la barrière méningée.

Dans les méningites il semble bien que les quantités arrivant à passer dans le liquide céphalo-rachidien sont nettement insuffisantes à réaliser une concentration efficace. Il faut donc dans ces cas réaliser l'injection intra-rachidienne.

La Pénicilline injectée directement dans le canal rachidien peut être retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien jusqu'à environ la 24e heure.

La concentration optima à obtenir dans l'organisme qui, nous l'avons vu, est de l'ordre de 1/100.000e de Pénicilline purifiée, nécessite des doses journalières de l'ordre de 1 g. et des cures de 3 à 10 g.

1 g. de sel de sodium titrant 240 U.O./mg. correspond donc à 240.000 Unités Oxford).

5° **Dosage.**

On ne connait pas de dosage chimique mais on évalue couramment les propriétés de la Pénicilline en titrant son activité biologique par milligramme de substance extractive sur les staphylocoques. On exprime les résultats en unités Heatley (U.H.) ou unités Oxford (U.O.) qui sont équivalentes.

L'Unité Oxford, la plus employée, est une unité arbitraire dont voici la définition : elle représente « la plus petite quantité de Pénicilline qui, dissoute dans 50 cm3 de bouillon de viande, arrête complètement le développement d'une culture standard de staphylocoque doré de l'Université d'Oxford ».

On est arrivé, depuis les premiers travaux, à obtenir une concentration très poussée du produit actif.

Alors que le liquide de culture contient, du 7e au 12e jour, 2 à 6 U.H. par milligramme, la Pénicilline thérapeutique ordinaire d'Abraham et Chain présentait de 42 à 50 U.H. par mg. de substance sèche.

Mac Affee et Rake ont obtenu un sel de sodium titrant 240 U.H. par mg.

Dans une technique récente Abraham et Chain ont concentré leur Pénicilline à 500 U.H. par mg. et on fabrique

maintenant des Pénicillines titrant 700 à 1.000 (Albahary) et même 1.200 U.O. par mg. pour un sel de Ba (Duffin et Smith). Et pourtant ces produits contiennent encore 1/5e de matière inactive ce qui montre qu'on est encore loin d'avoir isolé la substance à l'état pur donc d'en réaliser l'analyse et la synthèse.

6° **Mécanisme d'action sur les micro-organismes sensibles.**

Dubos pense uniquement à un rôle bactériostatique analogue à celui des sulfamides.

Dawson et les chercheurs français pensent qu'elle a de plus une action germicide (lyse des colonies, même en l'absence de leucocytes).

Cependant malgré son grand pouvoir on a vu « in vitro » des accoutumances et, en particulier, un staphylocoque doré a pu s'habituer à un milieu riche en Pénicilline, active par ailleurs, et a constitué ainsi une souche résistante.

Plus récemment Wood et Kuhn expliquent l'action de la Pénicilline comme résultant de la neutralisation d'une enzyme nécessaire au microbe et dont l'absence détruit son équilibre métabolique et le voue à la mort.

7° **Association et synergie avec les sulfamides.**

L'association des sulfamides courants et de la Pénicilline renforce leurs effets anti-microbiens réciproques. (Expérience de Martin et Sureau ; confirmation clinique en collaboration avec Reboul).

De Gennes et Mahoudeau ont employé avec succès l'association thérapeutique de la Pénicilline et de la méthyldiazine (2532 R.P.).

8° **Conditions d'application en clinique humaine.**

Les propriétés de la Pénicilline doivent lui ouvrir un vaste champ dans le domaine anti-infectieux, mais sa rareté et son prix de revient actuels en limitent l'emploi aux maladies dans lesquelles elle semble le mieux réussir (streptococcies, staphylococcies, gangrènes gazeuses, plaies pénétrantes et dilacérantes, brûlures, gonococcies) et en particulier aux affections graves résistantes aux autres thérapeutiques telles que la sulfamidothérapie.

Modalités d'administration : Chaque fois que cela sera possible, et à moins de sulfamido-résistance ou d'intolérance reconnue, on associera les sulfamides aux doses

habituelles. Les voies d'introduction de la Pénicilline seront surtout les voies intra-musculaire, intra-veineuse, intra-rachidienne, intra-séreuse, locale.

Toutes les voies d'introduction sont possibles *a priori*, mais certaines sont sans intérêt pratique (estomac, intestin du fait de la faible partie pénétrant effectivement dans l'organisme. La voie sous-cutanée est trop douloureuse. La voie intra-veineuse est la plus rapide, mais du fait de la fugacité de la concentration obtenue, l'idéal serait de réaliser la perfusion veineuse. En pratique il semble que les injections intra-veineuses répétées toutes les deux heures sont à la fois plus commodes et suffisantes, surtout si on les associe à un traitement intra-musculaire.

La voie intra-musculaire est la voie la plus économique en répétant les injections toutes les 3 heures et c'est elle qui passe au premier plan (maximum de concentration obtenue dans le sérum sanguin entre la 15e et la 30e minute, et persistance d'une concentration importante, quoique rapidement décroissante, jusque vers la 3e à 4e heure).

Quoique les méninges irritées permettent le passage d'une certaine quantité de Pénicilline (21 heures après l'introduction dans l'organisme), celle-ci est minime et il est formellement indiqué de pratiquer des injections directement dans les espaces sous-arachnoïdiens pour réaliser une concentration active dans le liquide céphalo-rachidien.

Conduite du traitement :

Comme avec les sulfamides on cherche à bloquer la vitalité des germes pathogènes en réalisant d'emblée dans l'organisme une concentration d'activité optima.

La dose journalière sera donc d'emblée forte, répartie en injections régulièrement espacées. La voie d'imprégnation de l'organisme sera intra-veineuse ou intra-musculaire et sera complétée par un supplément de concentration obtenue au niveau des foyers d'infection par les injections locales, intra-séreuses ou rachidiennes du médicament. On restera toujours en dessous du seuil de concentration toxique, ce qui est facile avec la Pénicilline (grande marge thérapeutique). Pour le moment la limitation des doses est surtout commandée par un souci d'économie.

La dose d'attaque sera maintenue (sans l'augmenter si elle est judicieusement choisie) tant que l'infection ne donnera pas de signes de faiblesse et prolongée de 3 à 20 jours selon la nature de la maladie.

Quand la température sera revenue au voisinage de la normale on pourra diminuer les doses prudemment.

Enfin il semble utile de consolider la guérison dans les affections graves pendant les 2 à 6 jours qui suivent le retour à la normale de la température, par la continuation d'une posologie moyenne.

Il faut noter que la solution à injecter (surtout en cas d'injection intra-rachidienne) doit être tiédie extemporanément à une température voisine de celle du corps. On ne doit jamais injecter la solution glacée.

L'INTRODUCTION DE LA PENICILLINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MENINGITE A PNEUMOCOQUES

La nouveauté de la méthode explique que nous n'ayons pu rassembler qu'un nombre très restreint d'observations. En particulier le nombre de cas publiés dans la presse française est minime. La première application remonte à M.-E. et H.-W. Florey qui publient en 1943 un ensemble de 21 cas traités par eux. Ils relèvent seulement 7 guérisons, soit 1/3 des cas, proposition peu différente de celle obtenue avec les sulfamides. Mais ces premiers résultats obtenus avec une Pénicilline encore mal purifiée et avec de faibles doses, semblent s'améliorer par la suite, par l'expérience américaine en particulier.

Les résultats obtenus aux Etats-Unis sont réunis dans la brochure « Pénicilline 1944 ». Il est curieux de remarquer que seulement 6 cas soient relatés, pour une maladie fréquente dans les grands hôpitaux et dont tous les auteurs admettent encore l'extrême gravité malgré l'emploi des sulfamides. Tous les cas traités (1) se sont terminés par la guérison. Les traitements ont duré de 6 à 18 jours. Dans 2 cas la Pénicilline fut associée aux sulfamides et au sérum spécifique antipneumococcique de lapin. Les doses journalières sont de l'ordre de 100.000 Unités Oxford dont 10.000 à 20.000 unités en injections intra-rachidiennes, et le surplus en injections intra-musculaires ou intra-veineuses.

Les injections intra-rachidiennes sont poursuivies jusqu'à stérilisation du liquide céphalo-rachidien. Les autres

(1) Dawson M.H. et Hobby G.L. Quatre cas. Lyons, un cas. Rosenperg D.H. et Arling P.A., 1 cas.

voies sont employées seules jusqu'au 5e jour suivant la défervescence et à une dose réduite. Les doses totales varient de 500.000 à 1 million U.O. A la suite de ces expériences, le « Council on Pharmacy and Chemistry National Research C. » préconise la ligne de conduite suivante :

10.000 à 20.000 U.O. en injections intra-rachidiennes (sac lombaire ou grande citerne) ou même intra-ventriculaire, toutes les 12 heures pendant les 5 premiers jours, puis toutes les 24 heures encore pendant 5 à 7 jours. Employer une solution en sérum salé physiologique de 1.000 à 5.000 U.O. par cm3. Associer en même temps un traitement intra-veineux (injections toutes les 2 à 3 heures de 10.000 à 20.000 U.O. en solution saline de 1.000 à 5.000 U.O. par cm3, perfusion à raison de 2.000 à 5.000 U. à l'heure en solution glucosée de 25 à 50 U./cm3) ou intra-musculaire (20.000 à 30.000 U. toutes les 3 heures en solution physiologique à 5.000 U. par cm3). Associer autant que possible les fortes doses habituelles de sulfamides. Prolonger le traitement quelque temps après la défervescence, surtout si l'imprégnation de l'organisme a été réalisée par injections discontinues. Enfin pour les enfants, réduire en général les doses à la moitié ou au quart de la dose adulte, selon l'âge et le poids.

Signalons dans la littérature française quatre observations, dont 2 sont guéries (1) et 2 sont décédées (2) que nous reportons ci-dessous en résumé.

(1) R. Turpin et collaborateurs, 1 cas.

Garçon 13 ans, syndrome méningé avec fièvre élevée à la suite d'une otite moyenne droite.

P.L. *Pneumocoque*. Evidement pétro-mastoïdien montrant un abcès temporal à pneumocoques.

Amputation large du lobe temporal par électro-coagulation et aspiration. Nouvelle P.L. : *Pneumocoques* + streptocoques cavité traitée par solufontamide et Pénicilline locale (40.000 U. premier jour ; 20.000 U. les trois jours suivants, 5.000 U. encore douze jours, associés à 5.000 U. intra-musculaire). Guérison complète en trois mois.

J. Tapie et collaborateurs, un cas (1945).

Garçon 11 ans, méningite suraiguë post-traumatique à *pneumocoques*. La sulfamido-thérapie reste sans effet pendant 24 heures, état désespéré. 20.000 U. intra-rachidiennes matin et soir + 10.000 U. sous-cutanées toutes les deux heures, puis toutes les trois heures. Guérison complète en une semaine.

(2) R. Martin et collaborateurs, deux cas (1944).

Nourrisson 4 mois traité depuis 18 jours avec des doses considérables de sulfamides. Des injections intra-rachidiennes de 50 à 175 mg de Pénicilline par jour font tomber la fièvre de 39° à 37° dans les 24 heures et stérilisent le liquide céphalo-rachidien (qui reste trouble). Quelques jours

Voici maintenant les observations relevées au Centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand, relatives à des méningites à pneumocoques traitées par la Pénicilline et classées dans l'ordre chronologique de leur entrée dans le service.

PREMIERE OBSERVATON

due à l'obligeance de M. Lère

Enfant S., fillette 3 ans. Entre dans le service le 18 mars 1945 pour syndrome méningé aigu.

La maladie remonte au 28 février, l'enfant étant soignée chez elle depuis ce temps. Le début a été brusque avec température à 39°, vomissements et diarrhée.

— 1er mars : convulsions, vomissements, raideur de la nuque. Pas de Kernig, P.L. : liquide trouble hypertendu. On entreprend un traitement sulfamidé (3 g. de Thiazomide et Soludagénan intra-musculaire).

— 2 mars : nouvelle P.L., liquide un peu moins trouble, assez hypertendu. Etat très alarmant, convulsions, vomissements.

— 4 mars : P.L., liquide sensiblement le même que le 2 mars. Etat toujours très grave.

— 5 mars : amélioration, chute de la température, pouls encore rapide, raideur de la nuque moins accentuée.

— 6 mars : l'enfant reconnaît, parle et s'alimente, ne vomit plus, commence à jouer. On diminue les doses de Thiazomide.

— 7 mars : l'amélioration se maintient ; le soir nouvelle P.L., le liquide est hypertendu, eau de roche ; cytologie presque normale.

— 8 mars : l'enfant semble hors de danger, s'alimente et joue.

---

plus tard, la température remonte et pensant à une réaction méningée irritaitve, les auteurs suspendent la Pénicilline intra-rachidienne pendant 48 heures. On continue la voie sous-cutanée. Le lendemain une P.L. montre des *pneumocoques* à nouveau. On reprend les injections intra-rachidiennes et une injection intra-ventriculaire de 500 mg. La sétrilisation du liquide ne peut être obtenue et le malade meurt 42 jours après le début.

66 ans. Méningite à *pneumocoques* résistant depuis trois jours aux sulfamides. On fait trois injections intra-rachidiennes de 200 mg. (une toutes les 48 heures). Au bout de 24 heures, le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit, cependant malgré l'association sulfamidée, un foyer pulmonaire apparaît et entraîne la mort.

— 9 mars : brusquement apparaissent de nouvelles convulsions, de la raideur et des vomissements avec une température à 40°3. Le traitement sulfamidé est repris.

— 10 mars : état stationnaire.

— 11 mars : l'enfant urine difficilement ; pas d'albuminurie. On fait du sérum glucosé.

— 12 mars : les convulsions ont cessé, mais la température remonte. L'enfant semble souffrir de la tête. Un oto-rhino fait une parasynthèse bien que le tympan soit presque normal.

— 13 au 17 mars : état stationnaire. Température toujours très élevée, l'enfant est calme. On pense à une méningite cloisonnée.

— 18 mars : entrée du malade à l'hôpital, envoyé par le Docteur Deval. L'examen montre une atteinte grave de l'état général avec teint subictérique. La P.L. montre un liquide trouble, pas de germe à l'examen direct, nombreux polynucléaires.

Le Docteur Terrasse décide un traitement à la Pénicilline : 1 injection de 10.000 U. par voie intra-rachidienne, une injection de 10.000 U. par voie intra-musculaire toutes les 3 heures. Soit 90.000 U. par jour.

— 19 mars : même traitement. Grosse amélioration : pouls moins rapide, éclaircissement du teint, chute de la température de 40°5 à 38°3.

— 20 mars : une injection intra-rachidienne de 10.000 U.

— 21 mars : même traitement.

— 22 mars : examen du liquide céphalo-rachidien montre à l'examen direct un diplocoque Gram + présentant les caractères morphologiques et tinctoriaux du *Pneumocoque*, ce que confirme la culture. Sucre : traces, albumine : 0,70 p. 1.000.

On fait, matin et soir, une injection intra-rachidienne de 15.000 U. de Pénicilline et on reprend la voie intra-musculaire, 10.000 U. toutes les 3 heures. Clocher thermique à 40°1 le soir.

— 23 mars : même thérapeutique. P.L. : pas de germe, plusieurs milliers de polynucléaires, sucre : 0,30 g. p. 1.000, albumine : 0,50 g. p. 1.000.

— 24 mars : même traitement. P.L. liquide moins purulent, pas de germe, sucre : 0,35 g. p. 1.000, albumine : 0,38 g. p. 1.000.

— 25 mars : on ramène à 10.000 U. la dose de chaque injection intra-rachidienne, le liquide étant plus clair.

— 26 mars : même traitement.

— 27 mars : même traitement. Apparition d'une éruption de rougeole (contamination par les sœurs de l'enfant). Pas de signe pulmonaire.

— 28 mars : même traitement. L'éruption commence à pâlir.

— 29 mars : une seule P.L., liquide clair, légèrement hypertendu. On injecte 10.000 U. intra-rachidienne. P.L. : pas de germe, 150 éléments au mm3 (polynucléaires et rares mononucléaires). Sucre : 0,41 g. p. 1.000, albumine : 0,25 g. p. 1.000.

— 30 mars : même thérapeutique. Formation d'un abcès à la fesse gauche.

— 31 mars : P.L., pas de germe, 36 éléments au mm3, sucre : 0,38 g. p. 1.000, albumine : 0,20 g. p. 1.000 (polys. et lymphos).

Devant ces bons résultats et considérant la douleur résultant du grand nombre des injections, on cesse le traitement.

— 1er avril : la petite malade est très bien. Plus de température. On la considère comme guérie.

— 2 avril : réapparition de la température, céphalée, vomissements bilieux. On recommence aussitôt le traitement Pénicilliné.

1 injection I.R. 20.000 U. le matin.

1 injection I.R. 10.000 U. le soir.

1 injection I.M. 10.000 U. toutes les 3 heures.

— 3 avril : P.L. liquide purulent avec filaments, plusieurs milliers de polynucléaires au mm3, pas de germes, sucre : traces, albumine : 0,70 g. p. 1.000, 20.000 U. I.R. matin et soir, les vomissements cessent.

— 4 avril : 2 injections I.R. de 10.000 U., le liquide est légèrement plus clair, l'état général s'améliore nettement.

— 5 avril : même dose, le liquide est coloré en jaune par la Pénicilline, mais n'est plus trouble.

— 6 avril : vomissements. Reprise de la température, 39° le soir, léger voile dans le L.C.R., plusieurs milliers de polynucléaires, pas de germes, sucre : 0,25 g. p. 1.000, albumine : 0,40 g. p. 1.000.

— 7 avril : baisse de la température mais persistance des vomissements. Mêmes doses.

— 8 avril : le liquide devient de plus en plus trouble.

— 9 avril : P.L. 360 polynucléaires au mm3, albumine : 0,40 g. p. 1.000, sucre : 0,30 g. p. 1.000.

— 10 avril : mêmes doses.

— 11 avril : mêmes doses, P.L. 750 polynucléaires au mm3, albumine : 0,60 g. p. 1.000, sucre : 0,30 g. p. 1.000, aspect louche, pas de germe.

On essaie une injection I.R. de 20 cc. de sérum anti-pneumococcique. La jeune malade se cachectise de plus en plus et on commence une série d'injections intra-musculaires de Campolon.

— 12 avril : 2 injections intra-rachidiennes de 20 cc. de sérum anti-pneumo. Pas d'amélioration.

— 13 avril : état de plus en plus alarmant, 2 lavages du canal rachidien au sérum physiologique suivis chacun d'une injection I.R. de 30.000 U. de Pénicilline.

Devant un pronostic fatal à brève échéance, l'enfant est ramené à son domicile et le traitement est interrompu. La P.L. indique plusieurs milliers de polynucléaires *pneumocoques* à l'examen direct confirmés à la culture. Sucre : néant, albumine : 1,23 g. p. 1.000.

— 14 avril : légère amélioration, 20.000 U. I.R. à domicile (à la demande de la famille).

— 17 avril : l'enfant est hospitalisée de nouveau en raison d'une légère amélioration persistante, malgré l'interruption du traitement anti-infectieux et toni-cardiaque. Plusieurs P.L. suivies de 20.000 U. I.R. chacune. Le liquide céphalo-rachidien contient de très nombreux polynucléaires, très nombreux *pneumocoques* à l'examen direct, sucre : 0,51 g. p. 1.000, albumine : 0,99 g. p. 1.000.

— 18 avril : P.L. liquide beaucoup moins purulent que la veille. Rares *pneumocoques*, sucre : néant, albumine : 0,90 g. p. 1.000. L'enfant meurt dans un état de cachexie extrême.

Forme à rechute sulfamido résistante, traitée tardivement par la Pénicilline alors que l'état général était très atteint. Le diagnostic bactériologique a été tardif et les germes pathogènes réapparaissent dans le liquide céphalo-rachidien à la période terminale malgré la Pénicillinothérapie. Il semble qu'un foyer purulent enkysté entretient

la suppuration et produit des décharges microbiennes qui rallument sans cesse la réaction méningée.

Dose totale : 2.290.000 U. en 27 jours.

DEUXIEME OBSERVATION

due à l'obligeance de M. Lère

M. Ch..., 33 ans, entré le 3 mai 1945.

Antécédents personnels : A 6 ans, grippe espagnole lui laissant comme séquelle de la surdité de l'oreille gauche. En 1941, rhumatismes vertébraux : déviation de la colonne au niveau de L 3, L 4.

Antécédents familiaux : Sa mère, âgée de 67 ans, est asthmatique et cardiaque. Son père, âgé de 61 ans, a fait du rachitisme dans son jeune âge. Sa femme et ses deux enfants sont bien portants.

Histoire :

— 14 avril : M. Ch. est victime d'un violent traumatisme de l'arcade sourcilière gauche. Il y a perte de connaissance, épistaxis abondante, vomissements.

Le lendemain une ecchymose apparaît dans la région frontale et sous orbitaire et sur la conjonctive. Le blessé a perdu le souvenir de l'accident, il est anorexique.

— 18 avril : son état s'améliorant, le blessé se lève. L'amélioration se confirme dans les jours qui suivent.

— 3 mai : au cours de la nuit, M. Ch. se plaint de céphalée, de gastralgies, de nausées et de frissons. Le matin, la température atteint 40°3. L'aspirine ne soulage pas la céphalée.

— A 8 heures, le malade ne peut plus parler mais garde encore sa lucidité, les nausées persistent, pas de trouble des réflexes.

A midi, le malade entre dans un pré-coma ; les yeux sont hagards, la température est 40°5 et on l'envoie d'urgence à l'hôpital pour ponction lombaire. Celle-ci, faite à 6 heures, montre un liquide céphalo-rachidien trouble qui est adressé au laboratoire Vaurs. On fait tout de suite 20.000 unités de Pénicilline intra-rachidienne. P.L. plusieurs milliers de polynucléaires au mm3, pas de germe, albumine : 1,50 g. p. 1.000.

— 4 mai : nouvelle ponction lombaire suivie de 20.000 U. intra-rachidienne. Ponction lombaire : plusieurs mil-

liers de polynucléaires au mm3, pas de germe, albumine : 0,80 g. p. 1.000. Chlorures : 6,95 g. p. 1.000.

— 5 mai : 20.000 U. intra-rachidienne. P.L. 1.100 éléments au mm3 (polynucléaires) pas de germe à l'examen direct. Albumine : 0,70 g. p. 1.000. Sucre : 0,50 g. p. 1.000.

— 6 mai : 10.000 U. intra-musculaire et 10.000 U. intra-veineuse.

— 7 mai : grande amélioration de l'état général, mais la température persiste autour de 38°, même traitement que la veille.

— 8 mai à 6 heures : le malade ressent un grand frisson, une douleur intense débutant dans la région lombaire, se propageant à la région cervicale et s'accompagnant de céphalée. La température remonte à 39°7. On fait une nouvelle ponction lombaire et on augmente fortement les doses de Pénicilline. 25.000 U. intra-rachidienne, 10.000 U. intra-veineuse et 30.000 U. intra-musculaire toutes les 3 heures à partir de midi, soit un total de 185.000 U. dans la journée. P.L. *pneumocoques* à l'examen direct, confirmés par la culture. Albumine : 0,80 g. p. 1.000, sucre : traces. On remarque une diminution du murmure vésiculaire dans le champ pulmonaire gauche sans suite.

— 9 mai : ponction lombaire, rares *pneumocoques*, très nombreux polynucléaires. Sucre : 0,20 g. p. 1.000.

On continue un traitement massif à la Pénicilline :

80.000 U. par voie intra-rachidienne en 2 injections.
40.000 U. par voie intra-veineuse en 2 injections.
240.000 U. par voie intra-musculaire en 8 injections.
Total de 360.000 U.O.

— 10 mai : même traitement, la température est retombée à la normale.

— 11 mai : même traitement. Ponction lombaire 122 éléments au mm3, pas de germe à l'examen direct, culture négative, sucre : traces, albumine : 0,70 g. p. 1.000.

— 12 mai : nouveau clocher thermique, le même traitement est continué jusqu'au 15, l'état s'améliorant progressivement.

— 14 mai : ponction lombaire, pas de germe, 40 éléments au mm3 (polynucléaires), sucre : 0,52 g. p. 1.000.

— 16 mai : le malade paraît guéri, la température est normale, on diminue les doses de Pénicilline à 120.000 U. en 8 injections par voie intra-musculaire seulement.

— 17 mai : le liquide céphalo-rachidien est très clair. 120.000 U.O. en injections intra-musculaires.

— 19 mai : on cesse le traitement.

— 28 mai : le malade sort complètement guéri. Il est revu en parfaite santé le 29 août.

Méningite post-traumatique, sans fracture nette.

Guérison complète en 13 jours avec un total de 3.050.000 U.O. de Pénicilline.

Le pneumocoque n'est trouvé qu'après quelques jours de traitement.

TROISIEME OBSERVATION

due à l'obligeance de M. Lère

Mme R., 41 ans, entrée le 20 juin 1945.

Rien à signaler dans les antécédents, mère de 3 enfants.

Au cours d'une période de soins dentaires (obturation et pose de bridge) Madame R. sent venir assez progressivement une douleur lombaire puis des vomissements. Son Docteur pense d'abord à une occlusion intestinale. Il fait mettre de la glace sur le ventre puis demande une consultation avec un confrère qui, pensant à une méningite, fait une ponction lombaire.

— 19 juin : P.L. liquide céphalo-rachidien grisâtre, trouble, 1.900 éléments au mm3 (nombreux polynucléaires, rares lymphocites, quelques hématies). Pas de germes à l'examen direct. En culture, présence d'un germe ayant l'aspect du *pneumocoque* poussant très mal, albumine : 0,75 g. p. 1.000.

La malade prend 4 g. de Dagénan dans la journée.

— 20 juin : entrée à l'hôpital, envoyée par les Docteurs Luton et Barrier. Traitement : 6 g. de Dagénan par jour. P.L. 2.250 polynucléaires au mm3, pas de germe, albumine : 0,70 g. p. 1.000, sucre : 0,25 g. p. 1.000.

— 21 juin : Dagénan 6 g.

— 22 juin : Dagénan 6 g., l'état ne s'améliore pas, tous les signes méningés sont présents. P.L. 1.800 polynucléaires au mm3, pas de germe, albumine : 0,60 g. p. 1.000, sucre : 0,42 g. p. 1.000. On commence 20.000 U. de Pénicilline en injection intra-rachidienne.

— 23 juin : Dagénan 4 g., Pénicilline I.R. 20.000 U.

— 24 juin : Dagénan 2 g., Pénicilline I.R. 20.000 U. La température baisse mais les symptomes méningés subsistent.

— 25 juin : Dagénan 2 g., la température remonte malgré les 30 g. de sulfamide. On n'a pas eu de résultat et on cesse le traitement. On continue la Pénicillíne, 20.000 unités en injection intra-rachidienne.

— 26 juin : P.L. plusieurs milliers de polynucléaires, pas de germe, culture négative, sucre : 0,40 g. p. 1.000, albumine : 0,75 g. p. 1.000. Pénicilline : deux injections intra-rachidiennes de 20.000 unités.

— 27 juin : Pénicilline 20.000 U. I.R., 3 injections intra-musculaires de 30.000 unités.

— 28 juin : P.L. 1.200 éléments au mm3. Pas de germe à l'examen direct. Culture négative, sucre : néant, albumine : 0,90 g. p. 1.000.

On augmente les doses de Pénicilline.

— 2 injections I.R. de 20.000 unités.

— 8 injections I.R. de 40.000 unités.

Soit 360.000 U.O. dans la journée.

— 29 juin : même traitement. P.L. plusieurs milliers de polynucléaires, pas de germe, culture négative, albumine 0,90 g. p. 1.000, sucre : néant.

— 30 juin : même traitement, les signes cliniques s'améliorent.

— 1er juillet : même traitement I.-M. une seule injection intra-rachidienne de 20.000 U.

— 2 juillet : même traitement. La température tombe à 38°. P.L. plusieurs milliers de polynucléaires, pas de germe, sucre : néant, albumine : 0,90 g. p. 1.000.

— 3 juillet : même traitement. Amélioration persistante.

— 4 juillet : on suspend la Pénicilline intra-rachidienne, même traitement intra-musculaire.

— 5 juillet : même traitement, les signes méningés ont totalement disparu. La température est à 37°5.

— 6 et 7 juillet : 8 fois 15.000 unités en injections intra-musculaires.

— 8 juillet : la température est normale. La malade semble guérie. On suspend la Pénicilline.

— 27 juillet : la malade est complètement rétablie et rentre chez elle. P.L. 23 éléments au mm3, pas de germe, albumine : 0,30 g. p. 1.000, sucre : 0,50 g. p. 1.000.

Après un échec des sulfamides et un timide essai à la Pénicilline, de fortes doses de cette dernière amènent la

guérison complète en 11 jours. (La dose totale est de 3.210.000 unités dont 320.000 U. en injections intra-rachidiennes). Dans cette observation il n'a été relevé qu'une seule culture positive.

QUATRIEME OBSERVATION

due à l'obligeance de M. Boucharenc

M. D.V., 61 ans, entré le 17 juillet 1945.

L'histoire de la maladie remonte aux environs du 1er juillet : épisode pulmonaire aigu traité par les sulfamides, chute thermique en 3 ou 4 jours, puis apparaissent des signes inflammatoires dans la région rénale droite, faisant supposer un phlegmon périnéphrétique. Mais ceci apparaît sous la dépendance d'un épanchement pleural reconnu le 13 juillet.

13 juillet : ponction pleurale, liquide séro-fibrineux sanguinolent, Rivalta positif, nombreux polynucléaires, rares lymphocytes, pas d'éléments endothéliaux, absence de germe. La température est voisine de 38°. Le même jour on fait un dosage de l'urée sanguine : 0,65 g. p. 1.000. A cette période il existe un météorisme abdominal discret, une légère diarrhée, de l'albuminurie, l'état général empire.

— 16 juillet : le malade est subcomateux. Gros météorisme avec constipation, frottements pleuraux à droite, cœur normal, aucun signe méningé, température 38°5.

— 17 juillet : brusquement apparaissent des vomissements faciles, en fusée, température 40°. Une céphalée tenace s'installe. Envoyé par le Docteur Massardier, le malade est hospitalisé et on pratique une ponction lombaire qui montre un liquide verdâtre, légèrement hypertendu, 650 éléments au mm3 (80 % polynucléaires, 20 % lymphocytes), albumine : 0,80 g. p. 1.000, glucose : néant, chlorures 6,43 g. p. 1.000. *Pneumocoques* à l'examen direct. Une hémoculture est faite et reste négative. Un dosage d'urée sanguine indique 0,86 g. p. 1.000. Il y a une forte albuminurie et le malade entre dans le coma. Raideur de la nuque.

L'état du malade ne permettant pas l'utilisation des sulfamides, on commence à 21 heures un traitement à la Pénicilline uniquement. 40.000 U. intra-rachidienne, 30.000 U. intra-musculaire.

— 18 juillet : le matin, le malade est sorti du coma mais il n'urine plus et on doit le sonder. Le soir, le ventre est

très ballonné et un peu de diarrée apparaît. Plus de vomissements, mais présence de hoquets. On pense à la possibilité d'une péritonite à pneumocoques. La température retombe à 38°.

Dans la journée, on fait deux injections intra-rachidiennes de 20.000 U. chacune, une injection intra-musculaire toutes les 3 heures de 25.000 U., 1 injection intra-veineuse de 20.000 U. P.L. plusieurs milliers de polynucléaires au mm3, sucre : néant, albumine : 1,10 g. p. 1.000. Pas de germe à l'examen direct. Culture négative. Urée sanguine : 1,06 g. p. 1.000. Examen des urines : ni pus, ni cellules. Rares hématies, pas de germe.

19 juillet : ventre extrêmement ballonné, tympanisme. Etat psychique assez bon, langue sèche, rôtie, rapeuse. La diurèse se rétablit. Urée sanguine 1,21 g. p. 1.000. Traitement 310.000 U. dans la journée soit :

2 injections intra-rachidiennes de 30.000 U.
2 injections intra-veineuses de 25.000 U.
8 injections intra-musculaires de 25.000 U.

— 20 juillet : le diagnostic de péritonite est éliminé et on fait du sérum physiologique pour lutter contre la déchloruration. Urée sanguine 1,25 g. p. 1.000. P.L. 208 polynucléaires au mm3, sucre : néant, albumine : 0,65 g. p. 1.000, pas de germe. Traitement 250.000 U. dans la journée soit :

1 injection intra-rachidienne de 30.000 U.
8 injections intra-musculaires de 25.000 U.
1 injection intra-veineuse de 20.000 U.

Une ponction pleurale exploratrice reste blanche.

— 21 juillet : état stationnaire, langue rôtie. P.L. 350 polynucléaires au mm3. Pas de germe à l'examen direct, culture négative, sucre : néant, albumine : 1,25 g. p. 1.000. Traitement 220.000 unités dans la journée soit :

1 injection intra-rachidienne de 20.000 U.
8 injections intra-musculaires de 25.000 U.

— 22 juillet : le malade est très fatigué et assoupi, son urémie ne cède pas. On appréhende le décès, on continue seulement les injections intra-musculaires de Pénicilline.

— 23 juillet : brusquement l'état s'améliore, la langue est humide et rose, l'état psychique est très bon, le ventre souple. P.L. 440 polynucléaires au mm3, pas de germe, albumine : 0,80 g. p. 1.000. Même traitement. Apparition d'un abcès à la cuisse.

— 24 juillet : l'amélioration se confirme ; les symptômes méningés ont disparu. La température est voisine de 38°. Même traitement.

— 25 et 26 juillet : persistance de l'amélioration, mais l'urémie reste élevée (1,59 g. p. 1.000), l'ouverture de l'abcès donne 20 cc. de pus contenant des staphylocoques dorés en grande quantité.

On réduit les doses de Pénicilline à 8 injections intramusculaires de 15.000 unités chacune, soit : 120.000 U. par jour.

— 27 et 28 juillet : même état, la température ne revient pas complètement à la normale et l'urée reste voisine de 1,50 g. p. 1.000.

— 29 juillet : le malade repart chez lui dans cet état, la localisation méningée semblant apparemment guérie, après avoir reçu en 12 jours un total de 2.190.000 U.O.

Le malade est suivi chez lui. Il présente des signes d'atteinte rénale et l'urémie reste fixée à 1,50 g. p. 1.000. Il fait de nombreux abcès à staphylocoques et présente une staphylococcie généralisée. Des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent et il meurt le 24 août (urémie : 3,40 g. p. 1.000).

La méningite à *pneumocoques* semble bien avoir été jugulée par le traitement à la Pénicilline, mais la mort survient un mois après à la suite d'une infection générale à staphylocoques et une urémie progressive.

CINQUIEME OBSERVATION

due à l'obligeance de M. Boucharenc

Mme C., 49 ans, entrée le 10 août 1945.

Antécédents : Scarlatine à 13 ans avec albuminurie. 2 enfants vivants, 1 enfant mort à 20 ans (1944) de méningite probablement cérébro-spinale. Tendance aux migraines depuis un an (ménopause).

Histoire : Depuis 1 an, Mme C. présente des douleurs et bourdonnements de l'oreille droite. Elle s'enrhume facilement. Pas d'épisode aigu.

7 août : surviennent de la céphalée, des nausées, sans caractères spéciaux.

— 9 août : brusquement apparaissent de l'agitation et de la raideur, la température monte à 40° et la malade tombe dans un état pré-comateux.

— 10 août : la malade arrive subcomateuse avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale. Cependant l'analyse de la ponction lombaire de la veille révèle :

Pneumocoques en abondance à l'examen direct, 2.000 polynucléaires au mm3, albumine : 1,60 g. p. 1.000.

A son entrée, la malade présente une raideur très accentuée qui rend difficile la ponction lombaire. Il ne sort que quelques gouttes d'un liquide purulent épais. On injecte quand même 30.000 U. de Pénicilline. La malade présente des signes d'hypertension crânienne soulagés par une ponction décompressive immédiate. Une injection intra-veineuse de 20.000 U. donne une heure après un grand frisson (que l'on reconnaît par la suite avoir été dû à la mauvaise qualité du sérum de dilution). On complète le traitement de la journée par 4 injections intra-musculaires de 40.000 U. et on commence simultanément un traitement par la Thiazomide (1 comprimé toutes les deux heures).

— 11 août : on fait deux injections intra-rachidiennes de 30.000 U.O. chacune. Thiazomide : 6 g. La ponction lombaire montre déjà la stérilisation du liquide céphalo-rachidien. P.L. : pas de germe. Plusieurs milliers de polynucléaires par mm3, albumine : 2,05 g. p. 1.000, sucre : néant. 24 heures après le début du traitement, la malade sort de son coma.

— 12 et 13 août : même traitement.

— 14 août : le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit, on ne fait qu'une injection intra-rachidienne de 30.000 U. et on réduit les doses intra-musculaires à 25.000 U. toutes les trois heures. Thiazomide 5 g.

— 15 août : la malade va beaucoup mieux mais signale l'apparition de crampes dans les mollets. On suspend les injections intra-rachidiennes en continuant les mêmes doses intra-musculaires. Thiazomide 4 g.

— 16 août : la malade signale des douleurs dans les jambes et des troubles urinaires. On remarque des signes de parésie marquée des deux membres inférieurs, surtout du côté droit, et de l'incontinence d'urine. P.L. : pas de germe, polynucléaires : 72 au mm3, albumine : 0,85 g. p. 1.000, sucre : 0,51 g. p. 1.000.

— 17 août : les signes méningés ont disparu mais la paraplégie se confirme. Le Médecin général Pommé, appelé en consultation, pense à un abcès de la moelle lombo-sacrée et porte un pronostic relativement favorable. Même traitement, Thiazomide 3 g.

— 18 août : on consolide le résultat et on cherche à agir sur l'abcès présumé en prolongeant le traitement à la Pénicilline jusqu'au 25. La température est retombée définitivement à la normale.

— 29 août : P.L. pas de germe, polynucléaires 7,2 au mm3, albumine 0,80 g. p. 1.000, sucre : 0,45 g. p. 1.000.

La malade est revue 1 mois après ayant subi 3 séances de rayons X et 6 séances de galvanothérapie. L'état général est très bon, l'incontinence d'urine est disparue, mais il reste encore quelques troubles et la paraplégie n'a que peu régressé (les pieds restent en paralysie flasque complète et les espoirs de récupération sont faibles).

La guérison de la méningite dans cette forme primitive ou otitique mal reconnue, a été obtenue en 9 jours avec le traitement suivant :

11 ponctions lombaires.

40 g. de Thiazomide en 10 jours.

3.780.000 U. de Pénicilline en 16 jours, dont 240.000 U. intra-rachidiennes en 8 injections.

Il reste comme séquelle une paraplégie due probablement à un abcès de la moelle dorso-lombaire.

SIXIEME OBSERVATION

due à l'obligeance du Dr Arnaud qui a traité le malade

M. G., jeune homme 18 ans.

Antécédents : obstruction nasale chronique, déviation de la cloison.

— 5 octobre à 11 h. 30 : intervention sur le pied de cloison, simple et bénigne.

Le même jour à 15 heures apparait brusquement une céphalée très violente, suivie de vomissements de type central et de raideur de la nuque. Température 39°8. On institue un traitement sulfamidé per os : 14 g. par jour (ce traitement doit être rapidement suspendu du fait de nombreux vomissements).

A 18 heures, ponction lombaire : liquide très trouble, albumine : 2,40 g. par litre ; après centrifugation très nombreux polynucléaires altérés, très nombreux diplocoques en flamme de bougie dont certains encapsulés présentant la morphologie du *pneumocoque*. Culture négative sur gélose et bouillon-thé après 20 heures d'étuve à 37°.

Après la ponction lombaire on commence le traitement à la Pénicilline par une injection intra-rachidienne de 20.000 U.O. A 20 heures le coma est complet. On injecte dans la journée du 5 octobre 180.000 U.O. intra-musculaires. Température, le soir, 40°.

— 6 octobre : P.L. liquide trouble, albumine : 2,80 g. ; après centrifugation très nombreux polynucléaires très altérés, nombreuses cellules endothéliales, diplocoques présentant les caractères morphologiques du *pneumocoque*.

250.000 U.O. dont 20.000 intra-rachidiennes. T° 38°8 à 39°2.

— 7 octobre : le matin, le malade sort du coma, mais il persiste dans la journée une forte obnubilation et de la confusion mentale. 250.000 U.O. dont 20.000 I.R. T° 37°8 à 38°2.

— 8 octobre : P.L. liquide trouble, albumine 2,75 g., nombreux polynucléaires altérés, quelques cellules endothéliales, rares diplocoques présentant les caractères morphologiques du *pneumocoque*. Même traitement. T° 37°5 à 38°1.

— 9 octobre : P.L. liquide légèrement trouble, albumine : 1 g. 30, 39 éléments blancs par mm3 (lymphocytes 30 %, cellules endothéliales 30 %, polynucléaires 40 %), liquide amicrobien.

On cesse les injections intra-rachidiennes de Pénicilline. On continue par la voie intra-musculaire 200.000 U.O. par jour. T° 37°6 à 38°2.

— 10 octobre : très bon état général. Même traitement. T° 37°3 à 38°1.

— 11 octobre : même traitement. T° 37°2 à 38°1.

— 12 octobre : P.L. liquide très légèrement trouble, albumine : 0,50 g., 19 éléments blancs par mm3, liquide amicrobien. 150.000 U.O. T° 37°3 à 38°1.

— 13 octobre : P.L. albumine : 0,60 g., 14 éléments au mm3 (60 % de lymphocytes, 40 % de polynucléaires), liquide amicrobien. 100.000 U.O. T° 37°4 à 38°9.

— 14 octobre : même traitement. T° 37°3 à 37°7.

— 15 octobre : P.L. liquide très légèrement trouble, albumine : 0,40 g., 10 éléments blancs par mm3 (lymphocytes 60 %, polynucléaires 40 %), liquide amicrobien. Arrêt du traitement par la Pénicilline. Guérison clinique.

En résumé :

Forme primitive ou post-traumatique à évolution sur-

aiguë ?... Traitée très précocement à raison de 250.000 U. de Pénicilline par jour. La guérison complète survient en 9 jours avec un total de 1.880.000 U. dont 880.000 U. intra-rachidiennes.

SEPTIEME OBSERVATION

M. R.A., 69 ans, entré le 25 octobre 1945.

Rien à signaler dans les antécédents.

— 18 octobre : M. R. effectue un travail particulièrement pénible, il transpire et à midi se plaint de malaise. Le soir il est pris brusquement de frissons, d'une douleur de la région précordiale. Il commence à tousser et expectore des crachats verdâtres. La nuit il transpire beaucoup mais ne prend pas sa température. Bientôt apparaissent des vomissements fréquents et faciles, alimentaires d'abord puis bilieux. Une céphalée intense s'installe.

— 19 octobre : la céphalée et les vomissements continuent, le malade est courbaturé et présente une certaine raideur. Il se lève malgré son mauvais état de santé et il n'appelle le médecin que le 25, ce qui représente une certaine dureté bien caractéristique de la région d'où il vient. Il doit cependant rester couché le dimanche 20. Expectoration rosée.

Pendant cette période le malade présente seulement une selle.

— 25 octobre : le malade fait appeler deux médecins qui, sur son degré de raideur, de contracture et de fébrilité, font le diagnostic de tétanos. Envoyé à l'hôpital du Puy, il est examiné par le Docteur MAZOYER.

Celui-ci constate une légère cyanose du visage, un gros souffle tubaire de la plage pulmonaire gauche, une raideur très accusée de la nuque et Kernig. Il fait une ponction lombaire et retire un liquide hypertendu, louche, de coloration verte dans lequel on trouve des *pneumocoques* en abondance.

Devant cet état de choses, le Docteur MAZOYER envoie le malade d'urgence au Centre de Pénicillinothérapie où il arrive le soir même.

A son arrivée, le malade se présente dans un pré-coma agité avec une température de 40°. On fait une ponction lombaire (liquide louche, verdâtre, hypertendu) et on injecte aussitôt 25.000 U. intra-rachidiennes et 50.000 U. intra-musculaires.

— 26 octobre : le matin, 38°8. Le malade est dans un coma vigil tranquille.

Examen : réflexes tendineux vifs, cutané-plantaire indifférent, crémastérien et cutanés abdominaux abolis, rigidité absolue de la nuque, tremblement des mains et des doigts, constipation persistante, plus de vomissements. Le malade pousse fréquemment des cris plaintifs. L'auscultation montre un souffle tubaire, une forte matité du sommet gauche et une ébauche de rythme de Scheyne-Stokes. On fait dans la journée 20.000 U. intra-rachidiennes et 25.000 U. intra-musculaires toutes les 3 heures, soit au total 220.000 U. On associe 10 g. de Thiazomide par jour.

P.L. liquide trouble, jaunâtre. 12 éléments au mm3 (polynucléaires), albumine : 1,50 g. p. 1.000, sucre : traces, pas de germe. Le soir, température 38°8.

— 27 octobre : température 39°2. Continuation du traitement. A 9 heures, le malade fait une crise convulsive à la suite de laquelle le coma est plus profond ; à 10 heures, nouvelle crise épileptiforme, entraînant un état syncopal et un pouls intermittent. Etat désespéré. On institue huile camphrée, ouabaïne, gardénal. Mais à 13 heures une dernière crise de même aspect, mais prolongée, emporte le malade qui meurt dans le collapsus.

En résumé : Forme associée à une pneumonie chez un vieillard, ambulatoire et traitée tardivement (7 jours après le début . Malgré la stérilisation du liquide céphalo-rachidien, des crises épileptiformes (abcès du cerveau ?) apparaissent et entraînent le décès 9 jours après le début et 40 heures après l'institution du traitement.

RÉCAPITULATION

Nous avons observé au cours de l'année 1945 au Centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Ferrand 7 cas de méningites à Pneumocoques dont les éléments principaux d'observation sont réunis dans le tableau ci-dessous ;

CAS	AGE	FORME	Pneumocoques		Pénicilline		Résultat
			Examen direct	Culture	Dose totale	Durée du Trait.	
S.M.	3 ans	Primitive à rechutes. Sulfamido-résistante	++ (4 fois)	+ (2 fois)	2.290.000 U.	27 j.	Décès
M. Ch.	33 ans	Post-traumatique	++ puis +		3.050.000 U. seule	13 j.	Guérison complète et totale
Mme R.	41 ans	Prim. (dentaire ?) Sulfamido-résistante		+	3.210.000 U.	11 j.	Guérison complète et totale
M. D.V.	61 ans	Post-Pulmonaire	++		2.190.000 U. seule	12 j.	Guérison du syndrome méningé Urémie. Décès
Mme C.	49 ans	Primitive ou otique ?	+++		3.780.000 U. + sulfamides	16 j.	Guérison complète paraplégie résiduelle
M. G.	18 ans	Primitive ou post-traumatique chirurgicale ?	+++ (3 fois)		1.880.000 U. seule	9 j.	Guérison complète
M. R.A.	69 ans	Associée à Pneumopathie aiguë Traitement tardif	+++		835.000 U. + sulfamides	3 j.	Décès

En parallèle, nous relèverons que dans le même service hospitalier, avant la connaissance de la Pénicilline, il a été traité en 25 ans une centaine de cas dont deux seulement survécurent (ils avaient été traités au sérum anti-pneumococcique).

L'énorme mortalité de cette maladie avait pu faire dire au Docteur ROBERT : « Je croirai à la Pénicilline, quand je l'aurai vu guérir des méningites à pneumocoques ! ».

La Pénicilline a fait ses preuves, son activité ne fait plus de doute, néanmoins il persiste un certain pourcentage de résistance qui montre bien qu'elle est loin d'être infaillible.

CONCLUSIONS

1° Depuis son individualisation clinique, la méningite à pneumocoques a toujours été considérée comme une maladie extrêmement grave qui évolue presque fatalement vers une mort rapide.

2° Il a été cependant publié, au cours des cinquante dernières années, de nombreux cas de guérison spontanée, ce seul fait constituant matière à publication. Les statistiques situent le pourcentage de mortalité entre 80 % et 100 % des cas.

3° L'influence des divers traitements antérieurs à la sérothérapie est à peu près nulle.

4° La sérothérapie antipneumococcique a donné des résultats encourageants au début, mais non confirmés par la suite. Elle n'a été continuée que faute d'une médication réellement active. La découverte des nombreuses races de pneumocoques à agglutination sérique spécifique, lui a donné un nouvel essor, surtout en Amérique. La médication y reste cependant une méthode adjuvante.

5° La sulfamidothérapie et principalement l'emploi de fortes doses de sulfapyridine, ont donné de bons résultats et amélioré le pronostic au voisinage de 65 % de mortalité. On doit en continuer l'emploi et rechercher principalement l'action des nouveaux composés atoxiques.

6° Vis-à-vis du pneumocoque, la Pénicilline a des propriétés bactériostatiques indubitables et peut-être bactériolytiques in-vivo. Elle est atoxique aux doses thérapeutiques et son emploi dans les méningites à pneumocoques a donné des résultats inégalés jusqu'ici.

7° A l'occasion du traitement de 7 cas de méningites à pneumocoques par la Pénicilline au Centre de Clermont-Ferrand, nous avons relevé 2 décès et 5 évolutions favorables (dont 4 guérisons complètes). Ceci constitue pour la maladie une amélioration considérable du pronostic.

8° Dans les 2 cas défavorables les sulfamides et la Pénicilline échouèrent successivement (1re observation : forme à rechutes) ou simultanément (7e observation : forme compliquée, tardivement traitée). Dans une forme sulfamido-résistante (3e observation) la Pénicilline amène une guérison rapide. Dans la 5e observation la Pénicilline fut associée aux sulfamides ; guérison. Dans les 3 autres cas la Pénicilline constitue le seul traitement : 2e et 6e observations (guérison complète), 4e observation (guérison du syndrome méningé, décès un mois après par urémie).

9° A la suite de cette expérience nous dirons qu'il faut employer précocement dans la méningite à pneumocoques, des doses très élevées de Pénicilline, supérieures même à celles qu'ont indiquées jusqu'ici les différents auteurs. On doit instituer systématiquement les voies intra-rachidienne (imprégnation locale) et intra-musculaire ou intra-veineuse (imprégnation générale). La voie intra-rachidienne doit être continuée jusqu'à atténuation franche du syndrome méningé et stérilisation du liquide céphalo-rachidien. Les autres voies doivent être poursuivies pendant les 5 à 8 jours suivant la défervescence.

Vu

Le Président de Thèse :

HANNS.

Strasbourg, le 22 octobre 1945.

Vu

Le Doyen de la Faculté de Médecine :

André FORSTER.

Strasbourg, le 22 octobre 1945.

Vu et permis d'imprimer

Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg :

Professeur André FORSTER,

Vice-Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

Nous remercions ici les « Fichiers du Monde Médical » pour les renseignements qu'ils nous ont généreusement donnés et qui ont beaucoup facilité nos recherches.

■

ABRAHAM P.-F., CHAIN et HOLIDAY. Sur la purification et quelques propriétés physiques de la Pénicilline (*Brit. J. Exp. Pathol*, 1942).

ABRAHAM P., BAKER, CHAIN, FLOREY, HOLIDAY et ROBINSON. (*In Nature* 1942, 149-356).

ACHARD. Méningites purulentes à Pneumocoques. (*Rev. Gén. de Clin. et Thérap.*, 1921).

ACHARD et HOROWITZ. Un cas de méningite associée tuberculo-pneumonique. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, janvier 1931).

ADJALI. Association pneumocoque méningocoque. (*Thèse Paris*, 1924).

ALBAHARY C. La Pénicillothérapie, état actuel de la question. (*Paris Médical* nº 16, 10 novembre 1944).

AUTEURS AMÉRICAINS. Pénicillin 1944, Tableau 4 : Pneumococcic infections.

AVERY et HEIDELBERGER. Constituant cellulaire du pneumocoque et immunologie. (*Journ. Of. Exp. Méd.*, septembre 1925.

BABOUOT P.-M. Méningites à pneumocoques. Traitement et résultats obtenus par les sulfamides. (*Thèse Paris* 1944 nº 16).

BHAGEERUTTY. Formes curables de la méningite à pneumocoques. (*Thèse Paris* 1930).

BLOOMFIELD, RANTZ et KIRBY. Emploi thérapeutique de la Pénicilline (*J.A.M.A.* 1944).

CABLE. Méningite pneumococcique, revue de 39 cas mortels et relation d'une guérison après administration de « M. et B. » soluble. (*The Lancet*, 8 juillet 1939, nº 6045, p. 73).

CAIRNS H. et collaborateurs. Méningite à pneumocoques traitée avec la Pénicilline. (*Lancet*, 1944, 246).

CHAIN E., FLOREY, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS, ORR EWING et SANDERS. Penicillin as chemiotherapeutic. (*The Lancet*, 24 août 1940).

CHALIER et PUIG. Méningite primaire à pneumocoques. (*Lyon Médical*, févier 1911).

Chatin et Courmont. Pneumocoque et méningocoque. (*Lyon Médical*, janvier 1916).

Chiray M., Maschas H. et Rouault de la Vigne A. Deux cas de méningite à pneumocoques graves guéris par sulfamidothérapie extra-rachidienne. (*Bul. mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 56e année, nos 16, 17, 18, séance du 10 mai 1940).

Clairns H., Duthie F.-S., Lewin W.-S. et Smith H.-V. La méningite pneumococcique traitée par la Pénicilline. (*The Lancet, Londres I*, no 21, 20 mai 1944).

F.-B. Cooper, P. Gross, M. Lewis. Chemothérapy [with sulfanilamide and di (p-acetylamino-phényl) sulfone] of pneumococcal (type II) meningitis in rat. (*Proc. soc. Exper. Biol.* et *Méd.*, 38, 835-836, june 1936).

Cotoni L., Truche C. et Mlle A. Raphael. Monographie de l'Institut Pasteur : Pneumocoques et affections pneumococciques, Paris 1922. (*Masson*, éditeur).

Craddock G.-B. et Bowers R.-V. Recurrent pneumococcic meningitis treated with sulfapyridine. (*J.A.M.A.*, 116 4, 25 janvier 1941).

Dawson et Hobby. 100 observations de malades traités par la Pénicilline (*J.A.M.A.* 1944).

Dawson M.-H. et G.-L. Hobby. The clinical use of Penicillin (*In Penicillin*, 1944).

Du Buit. Traitement des méningites aiguës par le bactériographe. (*Thèse Paris*, 1936, no 323).

De Gennes L. et L. Cournot. La Pénicilline. (*Presse Médicale* no 10, 10 mars 1945).

Encyclopédie médico-chirurgicale. Pneumococcémies. (*Feuille rose* 8.012 B.).

Falla S.-T. Traitement de la méningite à pneumocoques par le Dagénan. (*Brit. Med. Journ.*, 18 mai 1940, pages 804-806).

Fleming. Sur l'action antibactérienne de culture de Pénicillium avec une note sur leur emploi, sur l'isolement du B. influenzae. (*Brit. J. Exp. Path.* 10, 226-236, 1929).

Sur une propriété spéciale antibactérienne de la Pénicilline. (*J. Path. Bact.* 35, 831-842, 1932).

Tests mesurant in vitro le pouvoir antibactérien de la Pénicilline. (*Lancet*, 1942, 1, 732).

M.-E. et H.-M. Florey. 21 cas de méningites à pneumocoques. (*Lancet*, 1943, 1, 387).

Florey et Jennings. La Pénicilline et son importance thérapeutique. (*Nature*, 1944, London 153).

Quelques propriétés biologiques d'une Pénicilline très purifiée. (*Brit. J. Exp. Path.* 1942, 23).

Fortin. Sur quelques facteurs de guérison de la méningite à pneumocoques. (*Thèse*, Paris 1923, no 286).

GARROD et HEATLEY. Méthodes de laboratoire employées au cours des traitements par la Pénicilline. (*Brit. J. Sur.*, 1944, 32-117).

GIRARD L. Sur le diagnostic des méningites suppurées. (*Annales de thérapie biologique*, juillet 1925).

GLORIES Achille. Contribution à l'étude des méningites primitives à pneumocoques. (*Thèse*, Toulouse, 1936, n° 44).

GRADENIDO. Guérison d'une méningite à diplocoques encapsulés par auto-vaccin et argent colloïdal intra-rachidien. (*Rev. Heb. Laryng.*, 1922, n° 23, *In thèse Parrocel*).

GUICHAT. Méningites cérébrospinales à pneumocoques. (*Th Lyon*, 1912).

HAGEMAN, MARTIN et WOOD. La Pénicilline, Etude clinique sur son efficacité thérapeutique. (*J.A.M.A.* 1944, 124-105).

HALLE J. Un cas de méningite cérébrospinale à pneumocoques, guérison après sérothérapie et abcès de fixation. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, novembre 1923).

HEILMANN D. et W.-E. HERREL. Hémolytic effect of gramicidin. (*Proced. Soc. Exp. Biol. Méd.*, janvier 1941 46-182).

HERREL W.-E. L'application clinique de la Pénicilline. (*J.A. M.A.* 124-10, 4 mars 1944).

HODES H.-L., GIMBEL H.-S. et BURNETT G.-W. Treatment of Pneumococcic Meningitis with Sulfapyridine and its Sodium salt. (*The Journal Of. A.M.A.* 115, 18-28 octobre 1939).

JACQUES. Guérison d'une méningite otitique à pneumocoques par évidement pétro-mastoïdien et électragol intra-rachidien. (*Congrès Français d'Otorhinolaryng.*, 11 mai 1914, *in thèse Parrocel*).

KOLMER. Pneumococcus and streptococcus méningitis chemotherapy. and sérumtherapy. (*Journal Amer. Med. Association*, 1929, april, 874).

KOLMER et AMANO. Prophylaxie spécifique de la méningite à streptocoques et à pneumocoques. (*Arch. Of Otorhin. Laryng.*, Chicago, 1931).

LAIGNEL LAVASTINE et BERNAL. Un cas de méningite otitique à pneumocoques guéri par abcès de fixation et sérum anti-pneumococcique intra-rachidien.

LEMIÈRE. Méningites pneumococciques curables. (*Masson*, 1935).

LESAUVAGE Jean. Méningites et otites à pneumococcus mucosus. (*Th. Paris*, 1935, n° 893).

LEVADITI C. La mycothérapie des infections microbiennes. (*Presse Médicale* n° 9, 6 mai 1944).
Mode d'action de la Pénicilline (*Presse Médicale* n° 6, 10 février 1945.

LICHTFIELD L. 5 guérisons sur 10 cas de méningite cérébrospinale à pneumocoques traités par des injections répétées

intra-rachidiennes et intra-veineuses de sérum anti-pneumococcique de Kyes. (*J.A.M.A.*, LL XXII nº 19, 10 mai 1919).

Loeper M, Chassagne P. et Blanc G. Méningite cérébrospinale pneumococcique à rechute traitée par sulfamides, guérison. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, nº 23-24, Séance du 10 juillet 1942).

Lyons C. (Major). Penicillin therapy of churgical infections in the U.S. Army. (*In Penicillin*, 1944).

Mac Kee C.M. et Rake G. (*J. Bact.* 1942), (*Proced. Soc. Exp. Biol. New-York*, 1942).

Martin R., B. Sureau et A. Vittoz. Un cas de méningite à pneumocoques sulfamido-résistante traitée par la Pénicilline. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, nos 11-12, 1944), (*Le Siècle Médical* nº 356, avril 1944).

Martin René, Sureau Bernard. La Pénicilline et ses applications thérapeutiques. (*Paris Médical*, 10 juin 1944, nº 11).

Mignon. Les méningites à pneumocoque III (pneumococcus mucosus (*Th. Paris*, 1937, nº 40).

Mihalovici. Contribution à l'étude des Méningites à Pneumocoques (*Th. Paris*, 1937, nº 441).

Mondon H., André J.-J.-L. et Blein J.-J. Méningite à pneumocoques guérie par les sulfamides. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 octobre 1942).

Morquio. Sobre la méningitis à pneumococcos. Leccion clinica. (*Rev. Méd. d'Uruguay*, 1915).

Mygind. Guérison d'une méningite otogène à pneumocoques (craniotomie). (*Arch. Für Klin Chirurgie* 1910, *In Thèse Parrocel*).

Moulonguet et Piton. Un cas de méningite auriculaire à streptococcus mucosus, guérison. (*Soc. de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, décembre 1931).

Neal J.-B., Appelbaum E. et Jackson H.-W. Sulfapyridine and its sodium salt in the treatment of meningitis due to the Pneumococcus and Haemophilus Influenza. (*J.A.M.A.* 115-24, 14 décembre 1940).

Netter et Emile Cesari. Importance de l'abcès de fixation dans les méningites à pneumocoques. (*Bul. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1923).

De la méningite due au pneumocoque (avec ou sans pneumonie). (*Arch. Gén. de Méd.*, 1887). (CLIX, p. 257-277 et 434-455). (CLX, p. 28-51).

Neumann. Considération sur l'étiologie, le diagnostic et le traitement de la méningite otitique. (*Rev. de Laryngologie*, janvier 1934).

Sur la bactériologie et la clinique de la méningite otogène. (*Sté allemande d'O.R.L.*, mai 1935).

NIGOUX. (*Thèse Strasbourg*, 1945).

NITTI. Un nouveau traitement des infections microbiennes par un produit élaboré par des moisissures : la Pénicilline. (*Le Progrès Médical* n° 1, 10 janvier 1944).

La Pénicilline. (*Le Médecin Français*, n° 28, 10 novembre 1944).

NOBECOURT. Précis de Médecine des enfants. (*Collection des précis médicaux*).

PARROCEL. A propos du traitement de la méningite septique diffuse d'origine otitique et sa curabilité. (*Thèse Paris*, 1923, n° 283).

RAMON G. et RICHOU R. Des propriétés antagonistes des filtrats de culture du « B. Subtilis » à l'égard de certaines bactéries et des toxines microbiennes. (*Presse Médicale*, n° 30, 28 juillet 1945).

P.-S. RHOADS et others. Treatment of pneumococcic méningitis. (*The J.A.M.A.*, 115-11, 14 septembre 1940).

ROBINSON. (*Pharm. Exp. Therap.*, 1943). (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1943).

ROSENBERG D.-H. et ARLING P.-A. Penicillin in the treatment of meningitis. (*In Penicillin*, 1944).

SABAZES. Méningites graves à diplocoque Gram. positif traitées avec succès par un auto-vaccin et les injections intra-rachidiennes d'étain colloïdal. (*Gazette hebd. des Soc. Méd. de Bordeaux*, septembre 1919).

STEINHOLZ et GLEICH. Pneumococcus type III méningitis recovery. (*The J.A.M.A.*, 7 septembre 1935, page 795.

TAPIE J., SOREL R., LAPORTE J., GUINSBOURG, Mme ENJALBERT et Mlle TREVISAN. 2 méningites à pneumocoques, l'une guérie par les sulfamides, l'autre par la Pénicilline. (*Sté de Médecine, chirurgie et pharmacie, Toulouse*, juin 1945, *In : Presse Médicale* n° 36, 8 septembre 1945).

TURPIN R. et CHASSAGNE P. *La pratique médicale Illustrée. La Pénicilline* 1945.

TURPIN R., PUECH P., GERBEAUX J. et LAROCHE C. Guérison d'une méningite à association strepto-pneumo avec abcès temporal, par sulfamides et application locale de Pénicilline.

URBANTSHITSH. Méningite à mucosus guérie. (*Sté Autrichienne d'Otologie*, avril 1926).

VERGER M. Contribution à l'étude du traitement de la méningite à pneumocoques par les sulfamides. (*Thèse Paris*, n° 229).

WEINBERG. — Case of pneumococcus type III, meningitis treated with potassium permanganate, Recovery. (*A plea for its trial.*). (*Jour. nerv. and mental dis*, 14 juillet 1931).

WORING A. Dr et SMITH M. Pénicilline et sulfamides associés dans la méningite pneumococcique. (*J.A.M.A.*, 1944, 126).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

Mycothérapie 7
La Pénicilline 8
Centre de Pénicillinothérapie de Clermont-Fd. . 10

PREMIÈRE PARTIE

La méningite à pneumocoques avant la Pénicilline . . 13

1° Historique 13
2° Etiologie 14
3° Pathogénie 17
4° Anatomie pathologique 18
5° Etude clinique 19
6° Diagnostic 22
7° Pronostic 23
8° Traitements successifs 23

DEUXIÈME PARTIE

Rappel général sur la Pénicilline 28
1° Propriétés physico-chimiques 28
2° Propriétés biologiques. — Expérimentation . 29
3° Toxicité 30
4° Etude du transit 30
5° Doses 31
6° Mécanisme d'action sur les micro-organismes sensibles 32
7° Association et synergie avec les sulfamides . 32
8° Conditions d'applications en clinique humaine. 32

Introduction de la Pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques 34

Les observations de méningites à pneumocoques en 1945 à Clermont- Fd.

1re observation 36
2e observation 40
3e observation 42
4e observation 44
5e observation 46
6e observation 48
7e observation 50

RÉCAPITULATION 52

CONCLUSIONS 54

BIBLIOGRAPHIE 57

Imprimerie Générale, J. de Bussac 2, Cours Sablon, Clermont-Ferrand.

Dépôt légal 1er trimestre 1946. N° 169